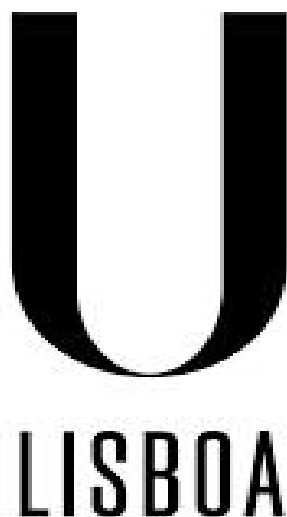


UNIVERSIDADE DE LISBOA

FACULDADE DE FARMÁCIA



---

UNIVERSIDADE  
DE LISBOA

**Contrafação de Medicamentos em Angola:  
Um Problema de Saúde Pública**

**Katiza Mhula Mangueira**

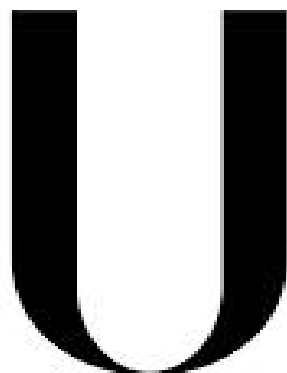
Dissertação para obtenção do grau de Mestre

Mestrado em Regulamentação e Avaliação do Medicamento e  
Produtos de Saúde – 5ª edição

Março 2014

UNIVERSIDADE DE LISBOA

FACULDADE DE FARMÁCIA



LISBOA

---

UNIVERSIDADE  
DE LISBOA

**Contrafação de Medicamentos em Angola:  
Um Problema de Saúde Pública**

**Katiza Mhula Mangueira**

Dissertação para obtenção do grau de Mestre orientada pelo

Professor Doutor Helder Mota - Filipe

Março 2014

Ao Leandro e à Jizellene





# Agradecimentos

O presente trabalho foi orientado pelo Professor Doutor Helder Mota-Filipe, a quem agradeço o entusiasmo com que “abraçou” esta dissertação, a sua disponibilidade, apoio, sugestões e amizade.

Agradeço também ao INFARMED I.P. por me ter concedido a autorização para a utilização de dados.

Ao Dr. Boaventura Moura, ao Dr. Miguel Oliveira e ao Dr. Cristiano Francisco, o meu apreço por permitirem o acesso a informação referente às entidades angolanas responsáveis pelo controlo e fiscalização do mercado farmacêutico angolano.

À Dra. Maria João Morais agradeço pelo envolvimento ao longo de toda a investigação.

Pela dedicação e atenção prestadas aquando da recolha da informação técnica no Laboratório de Comprovação da Qualidade do INFARMED I.P., muito tenho a agradecer à Dra. Maria João Portela e à Dra. Natércia Simões.

Ao Dr. Vasco Bettencourt, obrigado pelos esclarecimentos sobre a Medicrime Convention.

Agradeço ao Dr. Sadi Nsambu (DNME), Dr. Pombal Mayembe (DNME), Dra. Margaret Bandeira (DFRT), Dra. Maria Júlia Simão (IGS), Dra. Juliana Pinto (CECOMA) e Dr. Vanza (DNSP), pela disponibilização de informação vital para a elaboração desta dissertação.

Agradeço ainda aos meus colegas da Direção dos Serviços de Saúde do Estado Maior General das Forças Armadas Angolanas que apesar de distantes sempre se disponibilizaram a ajudar. Agradeço ainda às farmácias que aceitaram participar neste estudo.

À Dra. Rita Matos (Universidade de Lisboa) e à D. Ângela Amorim (INFARMED I.P), o meu agradecimento profundo.

Agradeço aos meus pais e em particular à minha mãe, aos meus filhos Leandro e Jizellene, aos meus irmãos e seus cônjuges e ao meu companheiro João, por sempre acreditarem no meu sucesso, pela vossa paciência e por terem sempre uma palavra amiga nos momentos difíceis.

À Isabel Casimiro, obrigado pelo apoio incondicional demonstrado.

Exprimo o meu reconhecimento às Forças Armadas Angolanas por me terem concedido a bolsa de estudo para Portugal.

Por estar em terras estrangeiras, tenho a agradecer a todas as pessoas que direta ou indiretamente, permitiram que a minha estadia fosse o mais proveitosa possível.

# Resumo

Esta dissertação consistiu na revisão sobre o quadro regulamentar e na caracterização do circuito de distribuição de medicamentos em Angola. Na sequência da colaboração entre Portugal e Angola e no âmbito da identificação de medicamentos contrafeitos ou falsificados no mercado angolano, este estudo teve por objetivo analisar os resultados obtidos na avaliação de qualidade realizada pela Direção de Comprovação de Qualidade do INFARMED I.P. e na avaliação da rotulagem e folhetos informativos das amostras provenientes de Angola entre outubro de 2008 e novembro de 2013.

Dos resultados obtidos pelo INFARMED, foi identificada a contrafação em 53,3% das amostras, que apresentaram não conformidades associadas a rotulagem e folheto informativo (45,3%), as embalagens (16%), a composição (13%) e a dosagem (10,7%). Segundo a sua origem, os medicamentos analisados estavam rotulados como tendo sido fabricados na Índia (30,7%), na República Popular da China (16,0%), na República Democrática do Congo (12,0%) e no espaço europeu (14,6%). Foi também identificado que em Luanda, o preço dos medicamentos de fabrico europeu custa o dobro dos medicamentos de fabrico asiático, sendo que os preços variam conforme o local de venda, nomeadamente entre as diversas farmácias e o mercado informal ou ilegal.

Na avaliação dos medicamentos contrafeitos com maior impacto, verificou-se que os grupos terapêuticos com maior número de amostras enviadas ao INFARMED, foram os antimaláricos (10,7%), seguido pelos antibacterianos (6,7%) e analgésicos - antipiréticos (6,7%), medicamentos que são utilizados no tratamento de patologias com elevadas taxas de prevalência e incidência em Angola, demonstrando um elevado impacto a nível da saúde pública. Tendo em conta o observado, há a necessidade urgente da elaboração de legislação que regule o circuito do medicamento de forma mais eficaz, da criminalização da contrafação de medicamentos, bem como da garantia da acessibilidade e disponibilidade de medicamentos de qualidade nas instituições sanitárias governamentais.

**Palavras-chave:** contrafação, falsificação, medicamento, Angola.



# Abstract

This dissertation consisted on the regulatory review and the characterization of the distribution of medicines in Angola. Due to the collaboration between Portugal and Angola regarding the identification of counterfeit or falsified medicines present in the Angolan market, this study aimed to analyse the results obtained in the drug quality analysis performed by the Direção de Comprovação de Qualidade in INFARMED I.P. as well as the evaluation of the labels and package inserts from the medicines' samples sent from Angola between October 2008 and November 2013.

Based on the results obtained by the INFARMED, 53.3% of the analyzed samples were identified as been counterfeit. These medicines showed non-compliance associated with the labelling and package leaflet (45.3%), packaging (16%), composition (13%) and dosage (10.7%).

According to its origin, the drugs analysed were labelled as having been manufactured in India (30.7%), the People's Republic of China (16.0%), the Democratic Republic of Congo (12.0%) and in Europe (14.6%). It was also identified that in Luanda, the price of European medicinal products may cost twice as much as medicines manufactured in Asia, while prices vary depending on the point of sale, in particular between the various pharmacies and the informal or illegal market.

For the assessment of counterfeit medicines with the greatest impact, it was found that the therapeutic groups with a higher number of samples sent to INFARMED, were antimalarials (10.7%), followed by antibacterials (6.7%) and analgesics-antipyretics (6.7%), drugs that are used in the treatment of pathologies with high rates of prevalence and incidence in Angola, demonstrating therefore a high level of public health impact. When taking into consideration the observed data, there is an urgent need for the elaboration of legislation regulating the distribution of medicines more effectively, the criminalisation of the counterfeiting of medicines, as well as ensuring the availability and accessibility of quality medicines at the governmental health institutions.

**Keywords:** counterfeiting, falsified, medicines, Angola.

# Índice Geral

## Conteúdo

<b>AGRADECIMENTOS .....</b>	<b>I</b>
<b>RESUMO .....</b>	<b>III</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>IV</b>
<b>ÍNDICE GERAL .....</b>	<b>V</b>
<b>ÍNDICE DE FIGURAS .....</b>	<b>VII</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS .....</b>	<b>IX</b>
<b>1 - INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
<b>2 - CARATERIZAÇÃO DE ANGOLA E DO SEU MERCADO FARMACÊUTICO .....</b>	<b>3</b>
<b>2.1 - Apresentação do País .....</b>	<b>3</b>
<b>2.2 - Revisão sobre a regulamentação .....</b>	<b>5</b>
2.2.1 - Revisão sobre a regulamentação farmacêutica angolana .....	5
2.2.2 - Infrações ao exercício farmacêutico em Angola.....	8
2.2.3 - Revisão da legislação internacional sobre a contrafação. ....	9
<b>2.3 - A aquisição e distribuição de medicamentos em Angola .....</b>	<b>15</b>
<b>2.4 - A avaliação da qualidade dos medicamentos em Angola.....</b>	<b>16</b>
<b>2.5 - Os Minilabs®.....</b>	<b>17</b>
<b>2.6 - A cooperação entre Angola e o INFARMED I.P. ....</b>	<b>20</b>
<b>2.7- A importância da Farmacovigilância .....</b>	<b>21</b>
<b>2.8 - A importância da sensibilização e da educação .....</b>	<b>22</b>
<b>3 – METODOLOGIA.....</b>	<b>24</b>
<b>4 - RESULTADOS .....</b>	<b>30</b>

4.1 - Caraterização dos medicamentos contrafeitos presentes no mercado angolano.....	30
4.2 - Risco de contrafação de medicamentos em Angola.....	33
5 - DISCUSSÃO.....	36
5.1 - Avaliação do risco dos medicamentos contrafeitos para a saúde pública .....	42
CONCLUSÕES.....	70
BIBLIOGRAFIA .....	73

# Índice de figuras

## Figuras

Figura 1. Mapa do sudeste africano. ....	3
Figura 2. Bancada de venda de medicamentos no mercado informal em Luanda (fonte: DFRT).....	5
Figura 3. Os Minilabs® (fonte: <a href="http://www.gphf.org">www.gphf.org</a> ). ....	18
Figura 4. Percentual das amostras contrafeitas. ....	30
Figura 5. País de fabrico das amostras analisadas. ....	32
Figura 6. Grupos terapêuticos contrafeitos identificados. ....	35
Figura 7. Fábrica de medicamentos clandestina (fonte: <a href="http://veja.abril.com.br">veja.abril.com.br</a> ).....	38
Figura 8. Fábrica de medicamentos genuínos (fonte: <a href="http://www2.far.fiocruz.br">www2.far.fiocruz.br</a> ). ....	38
Figura 9. Exemplos de apreensões de medicamentos contrafeitos, incluindo a rota dos medicamentos contrafeitos apreendidos em Angola (junho 2012) (fonte: <a href="http://www.iracm.com">www.iracm.com</a> ) .....	40
Figura 10. Coartem® apreendido pelas autoridades angolanas (fonte: <a href="http://www.iracm.com">www.iracm.com</a> ).....	40
Figura 11. Comparação entre as embalagens contrafeita e genuína de Clamoxyl®.....	49
Figura 12. Amostra do Coartem®. ....	50
Figura 13. Amostra do Postinor®.....	52
Figura 14. Amostra do Parol®. ....	53
Figura 15. Amostra do Termidol®. ....	53
Figura 16. Amostra do Beviplex®. ....	55
Figura 17. Amostra de Hemoglobine B12.....	56
Figura 18. Amostra do Arinate®.....	57
Figura 19. Amostra da Ranitidina.....	58
Figura 20. Amostra de Eau Digestive®.....	58
Figura 21. Embalagem de succinilcolina (medicamento injetável) com evidência de derrame e rótulo mal colado.....	59
Figura 22. Embalagem com evidência de formação de grânulos no pó para dispersão.....	60
Figura 23. Embalagem com evidência de fenda na rolha.....	60
Figura 24. Contaminação da solução injetável com vidro da embalagem primária.....	61
Figura 25. Condições do transporte marítimo de mercadorias. ....	62
Figura 26. Discrepância entre os dados impressos na embalagem primária e secundária do Arinate®. ....	63
Figura 27. Folheto informativo do Arinate®.....	64
Figura 28. Folheto informativo do Quinizen (antimalárico). ....	66
Figura 29. Folheto informativo do Milther (antimalárico). ....	67
Figura 30. Folheto informativo do Vitacee (vitamina). ....	68

## Tabelas

Tabela 1. Composição por D.C.I. das amostras analisadas. ....	27
---	----

Tabela 2. Descrição das não conformidades identificadas. ....	31
Tabela 3. Tabela comparativa de preços de medicamentos em Luanda. ....	34
Tabela 4. Número de amostras com não conformidades associadas à substância ativa. ....	35

# Lista de abreviaturas

AIM – Autorização de introdução no mercado

BPD – Boas Práticas de Distribuição

BPF – Boas Práticas de Fabrico

CECOMA - Central de Compras e Aprovisionamento de Medicamentos e Meios Médicos (Angola)

DFRT – Departamento de Farmacovigilância e Remédios Tradicionais

DNIAE - Direção Nacional de Investigação e de Inspeção das Atividades Económicas (Angola)

DNME - Direção Nacional de Medicamentos e Equipamentos (Angola)

DNSP – Direção Nacional de Saúde Pública (Angola)

GC – Cromatografia Gasosa

HPLC - Cromatografia Líquida de Alta Eficiência

IF- Indústria Farmacêutica

IGS - Inspeção Geral de Saúde (Angola)

INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. (Portugal)

INTERPOL – International Police Organization

MINSA – Ministério da Saúde da República de Angola

OMS/ WHO – Organização Mundial da Saúde / World Health Organization

SSFFC - medicamentos *substandard*/ espúrios/ falsa rotulagem/ falsificados/contrafeitos

TLC – Cromatografia em Camada Fina

UE – União Europeia

WHA – World Health Assembly

# 1 - Introdução

Uma vez que a comercialização dos medicamentos contrafeitos não está restrita ao país onde estes são fabricados, a contrafação de medicamentos representa um problema à escala mundial. Por este facto, a cooperação internacional no combate à contrafação é fundamental, sem esquecer que em muitos mercados, os medicamentos contrafeitos são comercializados tanto na cadeia de distribuição legal como na ilegal.

Como em outros países emergentes, as autoridades angolanas deparam-se com uma cadeia de distribuição vulnerável a medicamentos contrafeitos. Apesar da dispensa gratuita de medicamentos nas unidades sanitárias, as frequentes roturas de *stock* e os preços praticados pelas farmácias privadas, têm feito com que a população mais desfavorecida recorra ao mercado informal/ilegal para a compra de medicamentos mais baratos. Esses medicamentos são muitas vezes de qualidade *substandard* ou contrafeitos. Os medicamentos de qualidade *substandard* são medicamentos com defeitos de qualidade não intencionais resultantes de erros de fabrico ou de distribuição, ao passo que medicamentos falsificados ou contrafeitos são os medicamentos com uma falsa apresentação da sua identidade, origem ou história.

Estima-se que nos países africanos entre 10 a 30% dos medicamentos sejam contrafeitos, com maior impacto nos medicamentos para o tratamento de doenças transmissíveis, predominantes no quadro epidemiológico em Angola.

Devido à sua natureza, os medicamentos contrafeitos podem causar falências terapêuticas, a resistência a diversos antimicrobianos, o aumento de reações adversas e até mesmo a morte, influenciando negativamente na morbilidade e mortalidade, representando um significativo problema de Saúde Pública.

O objetivo principal desta dissertação consiste na caracterização da presença de medicamentos contrafeitos no mercado farmacêutico angolano, tendo em consideração as amostras de medicamentos do mercado angolano analisados na Direção de Comprovação de Qualidade do INFARMED I.P.



Os objetivos específicos consistem na identificação do tipo de contrafação e da origem dos medicamentos contrafeitos com maior impacto no mercado farmacêutico angolano, bem como a realização de uma breve avaliação do risco de contrafação e a sua relevância para a Saúde Pública em Angola.

## 2 - Caracterização de Angola e do seu mercado farmacêutico

### 2.1 - Apresentação do País

A República de Angola é um país situado no sudeste do continente africano. Possui uma superfície de 1 246 700 quilómetros quadrados, delimitada a oeste pela costa atlântica e uma vasta fronteira terrestre delimitada a norte pela República do Congo e a República Democrática do Congo, a leste pela República Democrática do Congo e a República da Zâmbia e a sul pela República da Namíbia (ver figura 1). O país é constituído por 18 províncias tendo Luanda como capital. A sua população está estimada em 20 821 000 habitantes, com 59% desta vivendo em zonas urbanas. Possui como língua oficial o português, com cerca de 34% da população analfabeta e falando um dos 5 idiomas locais. (Ministério da Saúde, 2012), (World Health Organization, 2013a).



Figura 1. Mapa do sudeste africano.

O clima contempla duas estações: a estação das chuvas, período mais quente, que ocorre entre Setembro e Maio e a estação do Cacimbo ou Seca, que é menos quente e que ocorre entre Maio e Setembro. Em média, as temperaturas do país variam entre a mínima de 17°C e a máxima de 27°C. (Ministério da Saúde, 2012).

A situação sanitária da população angolana é caracterizada por uma expectativa de vida à nascença de 51 anos, com altas taxas de mortalidade infantil de menores de 5 anos de idade (158 óbitos por cada 1000 nados vivos) e de

mortalidade materna (450 óbitos por cada 100 000 nados vivos). (World Health Organization, 2013a).

O perfil epidemiológico é caracterizado pela alta incidência de doenças infecciosas tais como as doenças respiratórias, diarreicas, VIH/ SIDA e tuberculose, e doenças parasitárias como a malária. Os índices de doenças preveníveis por vacinação, tal como o tétano e sarampo, e os de malnutrição ainda são elevados, especialmente em menores de 5 anos. Verificam-se também níveis elevados de doenças crónicas não transmissíveis, de sinistralidade rodoviária e de violência. (Ministério da Saúde, 2012).

Segundo a OMS, as doenças com alto impacto na saúde pública em Angola incluem (World Health Organization, 2013a):

- Tuberculose – com a prevalência de 413 por 100 000 populares;
- VIH /SIDA – com prevalência de 1165 por 100 000 populares;
- Malária – com incidência de 20 353 por 100 000 populares.

Em Angola, a dispensa de medicamentos nas unidades públicas prestadoras de cuidados de saúde é gratuita. Contudo, problemas na disponibilidade de medicamentos no setor público, com constantes roturas de *stock* e os avultados preços praticados pelas farmácias privadas, contribuem para que os pacientes e/ou os seus familiares, recorram muitas vezes ao mercado informal, local onde para além da comercialização de bens alimentares e outros produtos, se verifica a comercialização ilegal de medicamentos, produtos farmacêuticos e equipamento hospitalar. (Lei nº 5/87, 1987), (Decreto - Presidencial nº 191/10, 2010), (Ministério da Saúde, 2012).

É de realçar a não observância das normas técnico – científicas internacionalmente exigidas, bem como o manuseamento dos medicamentos por pessoal não qualificado (ver figura 2). (Postura nº 01/2009, 2009).



**Figura 2.** Bancada de venda de medicamentos no mercado informal em Luanda (fonte: DFRT).

## 2.2 - Revisão sobre a regulamentação

### 2.2.1 - Revisão sobre a regulamentação farmacêutica angolana

A primeira regulamentação farmacêutica em Angola ocorreu em 1992 através da aprovação do Decreto nº 36/ 92 de 7 de Agosto, o qual autorizou o exercício da atividade farmacêutica por agentes económicos estatais, privados e por pessoas singulares e coletivas. Este diploma previa a punição da falsificação de medicamentos com prisão e multa. (Decreto - Lei nº 36/92, 1992).

O Regulamento Sanitário da República Popular de Angola foi aprovado pela Lei nº 5/ 87 de 23 de Fevereiro. Neste Regulamento estão indicadas a Inspeção Nacional de Saúde (IGS) e a Direção Nacional da Inspeção e Investigação das Atividades Económicas (DNIAE), como responsáveis pela execução das medidas impostas pelas normas de saúde pública, ordenação de visitas e inspeções sanitárias, expedição de mandados de notificação por transgressão, promoção junto das autoridades judiciais da coibição ou punição das transgressões das leis e dos regulamentos sanitários. (Lei nº 5/87, 1987).

A reestruturação do estatuto orgânico do Ministério da Saúde de acordo com o Decreto – Lei 2/00 de 14 de janeiro, decretou a Direção Nacional dos Medicamentos e Equipamentos (DNME) como autoridade reguladora do setor

farmacêutico e um dos órgãos executivos centrais, sendo responsável pela regulamentação e controlo do exercício da atividade farmacêutica e decretou também a Inspeção Geral da Saúde (IGS) como órgão de apoio técnico, responsável pela fiscalização do funcionamento dos serviços do sistema nacional de saúde.

Em 2008, o governo elaborou o Plano Estratégico para o Reforço do Sector Farmacêutico Angolano onde foram identificadas as debilidades do sistema de saúde que dificultavam o acesso a medicamentos de qualidade, nomeadamente a falta de garantia da qualidade dos medicamentos, a fraca capacidade da inspeção farmacêutica e dos sistemas de farmacovigilância, a falta de um sistema de homologação de medicamentos, a falta de infraestruturas para o armazenamento e para conservação dos medicamentos, bem como a inexistência de procedimentos para o controlo da qualidade dos medicamentos dispensados, e ainda a falta de uma Política Nacional Farmacêutica e de legislação farmacêutica. (Ministério da Saúde, 2008).

O Decreto Presidencial nº 180/10 foi aprovado aos 18 de Agosto de 2010 e estabelece as Bases Gerais da Política Nacional Farmacêutica. O objetivo deste diploma é garantir o abastecimento permanente de medicamentos essenciais seguros, eficazes e de qualidade, através da fiscalização da atividade farmacêutica e do registo, seleção, abastecimento e controlo de qualidade dos produtos farmacêuticos a serem comercializados. (Decreto - Presidencial nº 180/10, 2010).

A 1 de Setembro de 2010, foi aprovado o Decreto Presidencial nº 191/10, que estabelece as regras do exercício da atividade farmacêutica nos setores público e privado, praticado por pessoas singulares ou coletivas em todo o território nacional. Neste diploma, que revogou o Decreto nº 36/92, foram estabelecidos os requisitos para a abertura de estabelecimentos farmacêuticos, a classificação para a dispensa dos medicamentos e os valores das multas referentes às infrações ao exercício farmacêutico. (Decreto - Presidencial nº 191/10, 2010).

As constatações do Plano Estratégico para o Reforço do Sector Farmacêutico Angolano serviram de base para a elaboração do «Plano Nacional de Desenvolvimento Sanitário 2012-2025» (PNDS). Este documento serve de instrumento estratégico-operacional destinado à materialização das orientações fixadas na Estratégia de Desenvolvimento a Longo Prazo “Angola 2025” e na Política Nacional de Saúde. No concernente ao setor farmacêutico, o PNDS determina a criação de diversos programas, nomeadamente (Ministério da Saúde, 2012):

- Programa de desenvolvimento do aprovisionamento e logística - que prevê a criação da Central de Compras e Aprovisionamento de Medicamentos e Meios Médicos;
- Programa de desenvolvimento do sector farmacêutico – que visa assegurar a permanente disponibilidade e melhorar o acesso das populações a medicamentos essenciais seguros, eficazes, de qualidade, a preços acessíveis e o seu uso racional, bem como uma regulamentação mais eficiente do exercício farmacêutico;
- Programa de desenvolvimento dos dispositivos médicos – que prevê a criação de uma comissão técnica nacional de medicamentos e dispositivos médicos, com o objetivo da elaboração de uma regulamentação mais eficiente dos dispositivos médicos e, a elaboração de uma listagem e a formatação técnica de documentos normativos a produzir.

A Lei de defesa do consumidor incumbe ao Governo, a obrigação de proteger o consumidor de quaisquer bens ou serviços que quando colocados no mercado, acarretem riscos à sua saúde. Este diploma determina que são considerados impróprios para consumo, bens cujos prazos de validade estejam vencidos, bens que estejam deteriorados, alterados, adulterados, avariados, falsificados, corrompidos, fraudados, nocivos à vida ou à saúde, perigosos ou, e sempre que não tenham sido cumpridas as normas regulamentares de fabricação, distribuição ou apresentação. (Lei nº 15/03, 2003).

### 2.2.2 - Infrações ao exercício farmacêutico em Angola

De acordo com a legislação em vigor, após a apreensão de amostras de medicamentos contrafeitos ou suspeitos de contrafação, estas são enviadas para a IGS para a comprovação da sua qualidade. Caso se comprove a sua não conformidade, os medicamentos são destruídos, sendo as despesas inerentes à sua inutilização imputadas aos infratores. (Decreto - Presidencial nº 191/10, 2010).

Ainda segundo o Decreto Presidencial nº 191/10, várias são as infrações ao exercício da atividade farmacêutica, sendo puníveis com multa e quando agravada, puníveis também com pena administrativa e judicial. O código penal angolano não criminaliza a adulteração e a contrafação de medicamentos, apenas contemplando e criminalizando os atos derivados ou conectados a substâncias medicinais contrafeitas ou adulteradas, tais como danos à integridade física, psicológica ou a morte dos consumidores. (Marques, 2005).

A dificuldade em punir os contrafactores, deve-se ao facto que os efeitos nocivos dos medicamentos contrafeitos podem ser difíceis de detetar e por conseguinte, torna-se difícil imputar a causalidade de determinado evento à qualidade do medicamento administrado. Por exemplo, o aumento de temperatura após a administração de fluídos intravenosos em pacientes no pós-operatório, é geralmente interpretada como sendo causada pela degradação do estado clínico do paciente mas, tal facto também pode resultar da administração de fluídos intravenosos contaminados com pirogénios aquando do seu fabrico. (Caudron, et al., 2008). Como outro exemplo, caso fossem notificadas fatalidades como consequência da administração de medicamentos antirretrovirais ou antituberculosos contrafeitos, seria difícil atribuir a causa das mortes à qualidade do medicamento devido ao longo curso da doença. (Nsimba, 2008).

Face ao anteriormente exposto, existe a necessidade urgente da elaboração de legislação farmacêutica angolana contra a contrafação de medicamentos e outros produtos farmacêuticos, bem como a implementação de sanções administrativas mais rigorosas e a criminalização da contrafação.

### 2.2.3 - Revisão da legislação internacional sobre a contrafação.

Devido à natureza dos medicamentos contrafeitos e a ameaça à saúde pública que estes representam, uma vez que o seu comércio não respeita fronteiras, é necessária colaboração internacional e vontade política no combate a esta prática.

A primeira abordagem internacional a medicamentos contrafeitos foi feita em 1985 na *Conference of Experts on the Rational Use of Drugs* (Nairobi), durante a qual foi recomendada a cooperação entre a OMS, organizações internacionais e organizações não governamentais, com o intuito de permitir a recolha de dados e informar os governos sobre a natureza e extensão dos contrafeitos no mercados farmacêutico. A resolução WHA.41.16 da OMS foi aprovada em 1988, dando início a programas de prevenção e deteção da exportação, importação e contrabando de medicamentos falsificados, com rotulagem falsificada ou produtos farmacêuticos de qualidade *substandard*. (World Health Organization, 2013b).

Uma vez que vários países possuíam uma definição de medicamentos contrafeitos diferentes, dificultando a troca de informação e a análise da extensão do problema da contrafação a nível global, a OMS estabeleceu em 1992, uma definição de medicamento falsificado nomeadamente produtos com apresentação deliberada e fraudulenta com respeito a sua identidade ou origem, sendo aplicável tanto a medicamentos genéricos como de marca, incluindo produtos com ingredientes corretos, com ingredientes incorretos, sem substância ativa, com as quantidades incorretas de substância ativa ou embalagem incorreta. Esta definição não incluía aspetos relacionados com a saúde pública. (World Health Organization, 2013e).

A resolução WHA47.13 da OMS foi adotada em 1994, na qual era exigido que os estados membros da OMS assegurassem a disponibilidade de produtos de qualidade, bem como o combate ao uso de medicamentos falsificados. Em 1996 surgiu o “*WHO Project on Counterfeit Drugs*”, que em 1999 resultou na criação das “*WHO Guidelines for the Development of Measures to Combat*



*Counterfeit Drugs*". (World Health Organization, 2012), (World Health Organization, 2013b).

Entre os anos 2000 e 2005, a OMS, a *International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations* (IFPMA), a *International Generic Pharmaceutical Alliance / European Generic Medicines Association* (IGPA/EGA) e os *Pharmaciens Sans Frontières*, criaram um grupo de trabalho sobre a contrafação de medicamentos. (Silveira, 2012). O envolvimento da indústria farmacêutica (IF) é de extrema importância, pois apesar da existência de informação sobre vários crimes do medicamento, estes são mantidos em segredo pela IF por receio da perda de confiança na marca do medicamento alvo da contrafação. (Attaran, et al., 2012), (Jack, 2012).

Durante a *International Conference of Drug Regulatory Authorities* (ICDRA) em Madrid (2004), foram adotadas pelos estados membros as Guidelines da OMS com um aumento na cooperação nacional e internacional e o reforço da legislação. (Silveira, 2012).

A ameaça que os medicamentos contrafeitos representam para a saúde pública foi também reconhecida pela OMS. Em 2006, durante a Conferência Internacional de Roma, surgiu a Declaração de Roma e foi criado um grupo de trabalho internacional denominado IMPACT (*International Medical Products Anticounterfeiting Taskforce*). Este grupo composto pelos 193 países membros da OMS, organizações internacionais, organizações não-governamentais, autoridades regulamentares nacionais, alfândegas, polícia, associações representantes da indústria farmacêutica e grossistas, profissionais de saúde e grupos de pacientes, tinha como objetivo o combate à contrafação de medicamentos através da coordenação e harmonização regulamentar entre os diversos países. Para atingir o objetivo preconizado, o IMPACT focou-se em 5 áreas principais (World Health Organization, 2008):

- Estruturação legislativa e regulamentar,
- Implementação regulamentar,
- Observância e reforço regulamentar,
- Acesso à tecnologia,

- Comunicação do risco.

Após o início dos trabalhos deste grupo, foi constatado que o aumento vertiginoso do comércio internacional de produtos farmacêuticos bem como a venda de medicamentos via internet, permitiu o aumento da circulação de medicamentos contrafeitos a nível internacional. Em Dezembro de 2007, o IMPACT elaborou e aprovou os princípios e elementos a incluir na legislação contra a contrafação de medicamentos nomeadamente (World Health Organization, 2008), (World Health Organization, 2013e):

- A elaboração ou revisão das leis, com a inclusão da proibição da contrafação de medicamentos;
- O estabelecimento de autoridades reguladoras do medicamento;
- A formação dos recursos humanos envolvidos no controlo do medicamento a nível nacional;
- A disponibilização de recursos financeiros e outros necessários;
- O reforço da observância da regulamentação e leis implementadas;
- A cooperação internacional com instituições envolvidas no controlo do medicamento, bem como o estabelecimento de acordos com a OMS, a Interpol e a Organização Internacional das Alfândegas.

Em 2010, foi criado pelo Conselho da Europa a Convenção Medicrime, o primeiro tratado internacional sobre produtos medicinais contrafeitos e crimes similares envolvendo ameaças à saúde pública. As vantagens deste tratado incluem (Council of Europe, 2012), (Medicrime Convention, 2011a) (Medicrime Convention, 2011b):

- A introdução de uma definição harmonizada de medicamento contrafeito e crimes similares, o que até então, dificultava a cooperação entre as autoridades competentes nacionais e internacionais. Um medicamento contrafeito é todo aquele que é deliberadamente falsificado em termos da sua rotulagem ou embalagem, com informações falsas e fraudulentas relativas à sua identidade e/ou fonte. Os crimes similares incluem o fabrico, fornecimento e contrabando de medicamentos contrafeitos, a falsificação de documentos e o fabrico não autorizado ou fornecimento

ou marketing de dispositivos médicos que não estejam de acordo com os requisitos de conformidade exigidos.

- A criminalização das atividades ligadas à contrafação de medicamentos e crimes similares, pois até então, as sanções judiciais eram apenas na vertente da violação dos direitos de propriedade intelectual;
- O reforço da cooperação nacional e da troca de informação entre as diferentes autoridades judiciais e sanitárias envolvidas no combate à contrafação;
- A melhoria da cooperação entre as autoridades competentes a nível internacional e da troca de informação relativa aos medicamentos contrafeitos e crimes similares;
- A introdução de um novo conceito: a proteção das vítimas dos medicamentos contrafeitos e das testemunhas.

Em 2011 foi aprovada a diretiva 2011/62/UE de 8 de junho que altera a Diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, estabelecendo o código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano, com o objetivo de impedir a introdução de medicamentos contrafeitos na cadeia de abastecimento legal. Esta diretiva entrou em vigor a 2 de janeiro de 2013 e deverá ser transposta para lei nacional por cada estado membro europeu. Segundo esta diretiva, é considerado um medicamento falsificado ou contrafeito, qualquer medicamento com uma falsa apresentação da sua identidade, origem ou história. (Diretiva 2011/62/UE , 2011).

A resolução WHA65.19 da OMS foi adotada em 2012, na qual foi criado o Mecanismo dos Estados Membros sobre os Produtos Médicos contrafeitos. Este mecanismo estabeleceu a definição dos medicamentos *substandard*/espúrios/falsa rotulagem/ falsificados/contrafeitos (SSFFC). Foram também aprovadas estratégias para o combate aos medicamentos SSFFC, sem prejudicar a disponibilidade dos medicamentos genéricos legais e tendo em mente apenas a vertente da saúde pública e não questões de propriedade intelectual. Os principais objetivos deste mecanismo são o reforço das capacidades regulamentares e dos laboratórios de controlo de qualidade a nível regional e nacional, o asseguramento ininterrupto do circuito de

distribuição e o estabelecimento da monitorização destes produtos. (World Health Organization, 2013b).

O termo SSFFC adotado na WHA65.19 engloba as várias características dos medicamentos duvidosos nomeadamente, medicamentos *substandard*/espúrios/falsa rotulagem/ falsificados/contrafeitos ou *substandard/spurious/falsely-labelled/falsified/counterfeit medical products* (SSFFC) (Attaran, et al., 2012), (World Health Organization, 2013b):

- Medicamentos *substandard* (*substandard medical products*): são medicamentos genuínos com defeitos de qualidade não intencionais resultantes de erros de fabrico, não cumprindo assim as especificações técnicas exigidas. Por exemplo, medicamentos preparados partir de matéria-prima de baixa qualidade ou erros ocorridos durante o processo de fabrico, resultando na degradação do medicamento;
- Medicamentos espúrios (*spurious medical products*): são medicamentos não registados, sem autorização para introdução no mercado ou sem licença para importação em determinado país. Por exemplo, medicamentos roubados ou desviados intencionalmente;
- Medicamentos com falsa rotulagem (*falsely-labelled medical products*): são medicamentos cuja rotulagem e embalagem não cumprem com os requisitos técnicos e regulamentares aprovados. Por exemplo, medicamentos com falso prazo de validade;
- Medicamentos falsificados (*falsified medical products*): são medicamentos idênticos aos medicamentos *substandard* mas com a diferença de que neste caso, a falsificação é intencional e criminal, violando as especificações regulamentares. Por exemplo, um medicamento expirado representa um medicamento *substandard*, mas caso a data de expiração seja alterada na embalagem de modo a parecer válido, então existe a intenção fraudulenta/criminal, tornando-o falsificado;

- Medicamentos contrafeitos (*counterfeit medical products*): são medicamentos que violam os direitos de propriedade intelectual, representando um crime económico.

Um dos problemas no combate à contrafação/ falsificação de medicamentos e que influencia a cooperação internacional é o consenso quanto a definição de medicamento falsificado ou contrafeito. Devido a questões de proteção de propriedade intelectual, propriedade industrial e de interesses comerciais, que por vezes se sobrepõem as questões de saúde pública, o termo SSFFC não tem sido amplamente utilizado, pois cada caso requer tratamento judicial diferente. (Attaran, et al., 2012), (Jack, 2012).

No concernente à propriedade intelectual, um medicamento pode ser produzido por um fabricante não autorizado, limitando-se a copiar ou imitar o produto original para posterior comercialização sem a autorização e em detrimento do detentor da patente do medicamento alvo. (Virella, 2008). Em relação à saúde pública, os medicamentos contrafeitos representam uma ameaça pois, para além das reações adversas detetadas no indivíduo, existe o risco do surgimento de pandemias globais (Caudron, et al., 2008). Como por exemplo, caso os antimaláricos derivados da artemisinina (uma droga inovadora utilizada no tratamento da malária) continuem sendo alvo de contrafação, pode repetir-se o quadro da reversão no combate à malária, conforme foi verificado aquando do surgimento da resistência à cloroquina. (Newton, et al., 2008). É de notar que cerca de 40% da população mundial é afetada pela malária. (Kelesidis, Kelesidis, Rafailidis, & Falagas, 2007).

Para os efeitos desta dissertação, será adotada a definição de medicamento contrafeito segundo a diretiva 2011/62/UE de 8 de junho, que define um medicamento falsificado ou contrafeito como sendo todo o medicamento com falsa apresentação da sua identidade (incluindo embalagem, rotulagem, nome ou composição dos seus componentes, nomeadamente excipientes e dosagens de cada substância), origem (país de origem, país de fabrico, fabricante ou titular de autorização de introdução no mercado) ou história (registos e documentos relativos aos canais de distribuição usados).

## 2.3 - A aquisição e distribuição de medicamentos em Angola

Os requisitos exigidos para a aquisição de medicamentos estão descritos no Decreto Presidencial nº 180/10. Tanto as importações por instituições públicas como privadas devem ser autorizadas e controladas pela DNME e os processos de aquisição auditados pela IGS. (Decreto - Presidencial nº 180/10, 2010).

Com o objetivo de superar as debilidades no concernente ao aprovisionamento e logística, foi criada a Central de Compras e Aprovisionamento de Medicamentos e Meios Médicos (CECOMA), uma instituição pública encarregue da aquisição centralizada de medicamentos e produtos médicos a nível nacional. (Ministério da Saúde, 2012).

Os procedimentos para a aquisição de medicamentos e outros produtos de saúde incluem:

a) Aquisições feitas por concursos públicos com fornecedores pré-qualificados pela OMS e registados na DNME. Este sistema de certificação proposto pela OMS garante a qualidade dos produtos farmacêuticos que entram no mercado internacional, através da aprovação da sua indicação e do controlo de qualidade em laboratórios referenciados. Prioritariamente, os medicamentos utilizados para as grandes endemias (antirretrovirais, antimaláricos, antituberculosos e medicamentos para a saúde reprodutiva) devem ser adquiridos junto a fabricantes e distribuidores pré - qualificados pela OMS. (Dorlo, Ravinetto, Beijinen, & Boelaert, 2012), (Decreto - Presidencial nº 180/10, 2010).

b) Inspeções aos locais de fabrico, mesmo para as aquisições feitas por importadores nacionais. (Decreto - Presidencial nº 180/10, 2010).

c) Outros pré - requisitos que devem ser exigidos aos fabricantes e distribuidores incluem o registo do medicamento pela autoridade reguladora nacional e a autenticação da documentação através da revisão dos dossiers do lote e análises aleatórias dos medicamentos fornecidos. (Caudron, et al., 2008).

As doações de medicamentos feitas a entidades/ instituições angolanas devem ser previamente autorizadas pela DNME, devendo cumprir os requisitos para as aquisições públicas e privadas para além do certificado da autoridade reguladora nacional do país de origem. (Decreto - Presidencial nº 180/10, 2010), (Ministério da Saúde, 2012). O cumprimento de tais medidas é importante para se evitar incidentes tais como o que aconteceu em 2004 no Darfur, quando a organização Médicos Sem Fronteiras recebeu uma doação local de Lactato de Ringer (um soro intravenoso) que estava contaminado com fungos. Após investigação, foi apurado que a contaminação havia ocorrido devido ao não cumprimento das boas práticas de fabrico (BPF). Apesar dos esforços da OMS e do fabricante para a recolha do mercado do produto contaminado, apenas 2200 das 15 000 unidades foram localizadas. (Caudron, et al., 2008).

É importante notar que, mesmo as aquisições feitas segundo os procedimentos estabelecidos podem resultar na receção de medicamentos contrafeitos, pois já ocorreram casos em que lotes contrafeitos foram misturados com lotes genuínos. Em alguns casos, os contrafatores falsificam a documentação acrescentando um zero à quantidade fornecida, completando depois a encomenda com medicamentos contrafeitos. (World Health Organization, 2010).

## 2.4 - A avaliação da qualidade dos medicamentos em Angola

O estabelecimento de um sistema de garantia de qualidade dos medicamentos tem como objetivo garantir ao consumidor, o acesso a medicamentos dentro dos padrões e especificações aprovados e internacionalmente aceites.

Uma vez que os contrafatores têm melhorado as técnicas de contrafação, sendo cada vez mais difícil a distinção entre medicamentos genuínos e contrafeitos, os recursos humanos e técnicos necessários para a sua identificação devem também ser especializados. (Buckley, et al., 2013). Por exemplo, os medicamentos contrafeitos identificados na Ásia em 2008, possuíam embalagens secundárias e primárias idênticas às dos produtos originais, com a diferença que os hologramas apesar de idênticos ao do

medicamento original estavam colocados no lugar errado. Algumas destas não conformidades foram apenas detetadas com a ajuda de meios de investigação criminalística, tal era a perfeição da imitação. (Newton, et al., 2008).

Devido à inexistência de infraestruturas ou laboratórios locais para a análise e comprovação da qualidade dos medicamentos em Angola, a IGS tem analisado as amostras de medicamentos suspeitos de contrafação presentes no mercado farmacêutico, através da utilização de Minilabs®. Quando necessário, são também enviadas amostras para laboratórios no exterior do país, em cumprimento a uma das medidas previstas no Plano Estratégico de 2008. Foram assinados acordos entre as autoridades competentes angolanas e laboratórios de comprovação de qualidade pré-qualificados pela OMS, incluindo o laboratório de comprovação de qualidade do INFARMED I.P., contando também com o apoio dos fabricantes reconhecidos pela OMS, cujos produtos tenham sido alvo de contrafação.

## 2.5 - Os Minilabs®

Métodos simples com pouca tecnologia associada e relativamente baratos são cada vez mais procurados, pois permitem a análise de medicamentos suspeitos de contrafação em locais onde não existam infraestruturas para a colocação de um laboratório de controlo de qualidade.

A *Global Pharma Health Fund* (GPHF), uma entidade sem fins lucrativos e a Merck (companhia farmacêutica alemã e financiadora desta iniciativa) desenvolveram os Minilabs® (ver figura 3). Os GPHF-Minilabs® são pequenos laboratórios autossuficientes e portáteis, compostos por 2 malas de 40 kg cada, contendo os reagentes e diverso material necessário para a realização dos testes de comprovação de qualidade, não sendo necessária energia elétrica nem água de elevada pureza, bastando o uso de água potável. (Global Pharma Health Fund), (Merck Group, 2012).

Os Minilabs® têm sido doados a autoridades competentes de vários países asiáticos, latino americanos e africanos. Em 2012, a Merck Portugal doou Minilabs® ao MINSA, que os atribuiu à IGS. (Global Pharma Health Fund),



(Merck Group, 2012). Após a formação dos técnicos, os Minilabs® foram colocados nas províncias fronteiriças e portuárias, visto serem os pontos com maior trânsito de produtos diversos, incluindo medicamentos. (Institute of Research Against Counterfeit Medicines, 2012).

Os medicamentos são analisados para a identificação da sua composição bem como para a determinação do teor da(s) substância(s) ativa(s) rotulada(s). Caso não haja correspondência dos dados obtidos com os rotulados ou se os resultados forem inconclusivos, as amostras são enviadas para os laboratórios no exterior do país, para investigação mais detalhada. (Global Pharma Health Fund).



**Figura 3.** Os Minilabs® (fonte: [www.gphf.org](http://www.gphf.org)).

Constituem limitações dos Minilabs®:

- A lista relativamente curta de 70 substâncias ativas que podem ser analisadas, nomeadamente os antimicrobianos mais comuns, anti-helmínticos, antirretrovirais, anti maláricos, antituberculosos e alguns outros medicamentos, incluindo algumas formulações com combinações de dose-fixa.

- Os procedimentos para análise das amostras incluem a inspeção visual e apenas o método da cromatografia em camada fina (ou TLC) como técnica laboratorial. (Global Pharma Health Fund).

Segundo a literatura consultada, os métodos de análise utilizados para a detecção de medicamentos contrafeitos devem incluir a inspeção visual, métodos colorimétricos, técnicas de cromatografia (*high performance liquid chromatography* - HPLC, *thin – layer chromatography* - TLC, *gas chromatography* - GC), espectrometria de massa, métodos de dispersão de raio-X e de espectrofotometria de absorção no UV- VIS e no infravermelho. (Kelesidis, Kelesidis, Rafailidis, & Falagas, 2007).

## 2.6 - A cooperação entre Angola e o INFARMED I.P.

Enquanto autoridade reguladora portuguesa responsável pela autorização de introdução no mercado nacional dos medicamentos de uso humano, o INFARMED I.P. tem também como missão monitorizar o mercado farmacêutico. No respeitante à qualidade, as suas ações direcionam-se à inspeção, comprovação da qualidade e alertas de qualidade, assumindo ainda um papel preponderante a nível europeu e internacional no sentido de responder aos desafios emergentes, incluindo o do combate à contrafação de medicamentos. (INFARMED I.P., 2013b), (Silveira, 2012).

O INFARMED I.P. possui um Laboratório de Comprovação da Qualidade reconhecido e certificado pelo *European Directorate for Quality of Medicines and Healthcare* (EDQM) do Conselho da Europa, acreditado pelo Instituto Português de Acreditação (IPAC) e pré-qualificado pela OMS, participando na análise de medicamentos autorizados por procedimento de reconhecimento mútuo e descentralizado (MRP/DCP) e de medicamentos autorizados por procedimento centralizado (CAP). (INFARMED, I.P., 2013a).

No âmbito da cooperação internacional, o INFARMED tem colaborado com os países de língua portuguesa no combate aos medicamentos contrafeitos, através da criação de uma rede de troca de informação, bem como na garantia da qualidade dos medicamentos. Em 2009, foi criada uma plataforma de cooperação entre organismos do MINSA, da DNIIAE e o INFARMED I.P. (INFARMED I.P., 2009a), (INFARMED, I.P., 2012a), (INFARMED I.P., 2012b):

- a) O acordo entre o INFARMED e a DNME engloba a intervenção em vários domínios nomeadamente na gestão da qualidade, avaliação e controlo da qualidade, autorização de introdução no mercado, substâncias controladas (psicotrópicos e estupefacientes), dispositivos médicos, farmacovigilância e informação farmacêutica. As amostras enviadas pela DNME para comprovação da qualidade são analisadas no âmbito do Plano de Monitorização do Mercado farmacêutico português.
- b) A IGS tem contado com o apoio do INFARMED, para a formação de inspetores farmacêuticos e na aquisição de conhecimentos sobre os

procedimentos de licenciamento de entidades. A análise das amostras de medicamentos suspeitos de contrafação tem sido feita com base na disponibilidade de recursos do INFARMED.

- c) O acordo com a DNIAE tem como âmbito a formação de especialistas no respeitante à regulação e supervisão dos setores do medicamento, dispositivos médicos e produtos cosméticos e de higiene corporal, bem como a troca de conhecimentos entre as duas instituições, incluindo também a colaboração com o laboratório do INFARMED.

## 2.7- A importância da Farmacovigilância

O desconhecimento do risco dos medicamentos contrafeitos por muitos profissionais de saúde e consumidores, dificulta a notificação espontânea da ocorrência de reações adversas. (World Health Organization, 2008). Muitos casos de medicamentos contrafeitos são alertados apenas após um aumento nas notificações de falência terapêutica ou de toxicidades com risco de morte (*life - threatening toxicities*). (Dorlo, Ravinetto, Beijinen, & Boelaert, 2012). Caudron *et. al* (2008), afirma que a farmacovigilância é um componente essencial em qualquer sistema de saúde pois permite a rápida deteção e resolução de problemas relacionados com o medicamento. (Caudron, et al., 2008).

A DNME estabeleceu o Departamento de Farmacovigilância e Remédios Tradicionais (DFRT) (Ministério da Saúde, 2011), que para além da gestão das notificações de reações adversas, implementou recentemente um sistema de notificação de produtos com baixa qualidade. As Fichas de Notificação de Produtos com Baixa Qualidade são distribuídas às farmácias e unidades sanitárias, que após completadas por profissionais de saúde, devem ser encaminhadas para o DFRT, que as reencaminha para a IGS.

O processo de notificação de reações adversas pelo DFRT tem sido direcionado apenas aos profissionais de saúde, estando em preparação o sistema de notificação junto da população.

## 2.8 - A importância da sensibilização e da educação

Os medicamentos constituem um bem essencial em qualquer comunidade. Apesar que a qualidade da contrafação tem vindo a aumentar, tornando a deteção de medicamentos contrafeitos cada vez mais difícil a nível visual, se forem tomadas algumas medidas tanto pelos profissionais de saúde como pelos consumidores, o risco pode ser minimizado. A educação dos profissionais de saúde, das autoridades policiais e alfandegárias são de vital importância, sem minimizar a necessidade da promoção de campanhas de sensibilização endereçadas ao público. (Medicrime Convention, 2011a), (Silveira, 2012).

O governo angolano tem a incumbência de promover ações de educação, de formação e de sensibilização para os consumidores em geral. (Lei nº 15/03, 2003). O MINSA através da Direção Nacional de Saúde Pública (DNSP) e em cooperação com a IGS e a DNIIAE, tem vindo a desenvolver campanhas de sensibilização junto aos profissionais de saúde e da população, estando a intensificar as ações de sensibilização através de palestras contra a venda ilegal de medicamentos nos mercados e em outros locais de grande concentração populacional, da divulgação de informação sobre a não aquisição de medicamentos nos mercados ou em locais não autorizados, a rejeição de medicamentos com rotulagem que não esteja escrita em português ou de medicamentos aparentando baixa qualidade. No entanto, a via de comunicação com maior cobertura territorial e amplo impacto junto à população é a rádio, pela facilidade e qualidade da tradução oral e da adaptação dos textos às diversas línguas nacionais.

O nível de consciencialização da população quanto ao local adequado para a compra dos medicamentos e os cuidados a ter aquando da sua aquisição tem vindo a aumentar, pese embora o fator financeiro muitas vezes acabe por fazer com que a população recorra ao mercado informal.

É também de vital importância a consciencialização dos profissionais de saúde pois estes possuem responsabilidade acrescida, sendo por isso de extrema importância a figura do diretor técnico nas unidades sanitárias, farmácias e

empresas distribuidoras de medicamentos. (Decreto - Presidencial nº 191/10, 2010).

Todas as vertentes de contrafação de medicamento afetam a saúde do consumidor final do produto e, tendo em conta que podem chegar aos doentes tanto por via do comércio ilegal como por via legal, estes podem originar a falta de confiança dos doentes no sistema de saúde. Com isto em mente, a divulgação de informação sobre a existência de medicamentos contrafeitos ou suspeitos de contrafação pelas autoridades à população em geral, deve ser feita com a máxima cautela de modo a evitar o pânico. (Diretiva 2011/62/UE , 2011).

### 3 – Metodologia

Para realização deste estudo, foi efetuada a revisão bibliográfica da legislação relativa à contrafação de medicamentos vigente tanto na União Europeia (UE) como em Angola. Foram consultadas referências através da pesquisa *online* de material publicado (usando os motores de pesquisa do *Pubmed* e do *Google*) e através de pesquisa *in loco*.

Devido à importância do fator preço no circuito do medicamento contrafeito, foi efetuada no mês de março de 2013, uma análise comparativa dos preços (P.V.P.) de alguns medicamentos vendidos na farmácia do Maculusso, farmácia Farmacare e farmácia Zango localizadas na cidade de Luanda, bem como em um dos mercados informais na zona sul de Luanda.

As farmácias foram categorizadas de acordo com a classificação que consta no Decreto Presidencial nº 191/10 de 1 de Setembro, nomeadamente como sendo farmácias de 1ª, de 2ª ou de 3ª classe. Foram comparados os preços de medicamentos antimaláricos, antibióticos, antituberculosos e um antipirético, visto serem os medicamentos utilizados no tratamento de doenças infecciosas, relevantes no quadro epidemiológico em Angola. Nenhuma das farmácias ou o mercado informal consultado possuía antirretrovirais em *stock*.

Para a caracterização dos medicamentos suspeitos de contrafação existentes no mercado farmacêutico angolano, foi efetuado um estudo descritivo retrospectivo dos resultados obtidos na avaliação de qualidade dos medicamentos analisados pela Direção de Comprovação de Qualidade do INFARMED I.P. As amostras de medicamentos analisadas foram enviadas no âmbito dos protocolos entre a DNME, a IGS e a DNIIAE e o INFARMED I.P. Os relatórios foram elaborados com base nas avaliações de comprovação da qualidade das amostras provenientes de Angola entre outubro de 2008 e novembro de 2013, tendo sido solicitada autorização para a utilização dos dados tanto às entidades angolanas, como ao INFARMED I.P.

Vários métodos de análise têm sido utilizados para a deteção de medicamentos contrafeitos incluindo inspeção visual, métodos colorimétricos, técnicas de cromatografia (HPLC, TLC, GC), espectrometria de massa, métodos de dispersão de raio-X e de espectrofotometria de absorção no UV- VIS e no infravermelho. (Kelesidis, Kelesidis, Rafailidis, & Falagas, 2007).

O programa de comprovação de qualidade laboratorial adotado pelo INFARMED incluiu a inspeção visual e o registo fotográfico das amostras, seguido da utilização de ensaios de caracterização físico- química, de ensaios de avaliação do desempenho fármaco - tecnológico e ensaios microbiológicos. De acordo às formas farmacêuticas, os ensaios efetuados aos medicamentos rececionados incluíram de entre outros, a identificação das substâncias ativas, doseamento, uniformidade da massa, determinação das substâncias aparentadas, ensaio de dissolução e controlo da contaminação microbiológica.

As monografias e especificações utilizadas constam em documentos de referência nomeadamente a Farmacopeia Portuguesa, a Farmacopeia Britânica (BP), a Farmacopeia Americana (USP), a Farmacopeia Europeia, a Farmacopeia da República Popular da China (FRPC) ou o dossier do titular da autorização de introdução no mercado (AIM) em Portugal.

No período em análise, foram rececionadas no INFARMED I.P. um total de 77 amostras, tendo sido excluídas do programa de comprovação de qualidade e consequentemente deste estudo duas amostras, nomeadamente um antibacteriano por já se encontrar com o prazo de validade vencido e um antiácido devido ao número insuficiente de amostras para a realização das análises.

O estudo dos relatórios elaborados pelo INFARMED I.P. serviu de base para a avaliação da identidade dos medicamentos contrafeitos através da qualificação e quantificação das não conformidades associadas às embalagens, rotulagem, nome, composição e dosagem das amostras analisadas. A identificação da origem dos medicamentos contrafeitos foi baseada nos dados referentes ao fabricante ou ao país de fabrico rotulados.



É importante salientar que a distinção entre medicamento de qualidade *substandard* e contrafeito pode ser difícil: medicamentos *substandard* são medicamentos genuínos com defeitos de qualidade não intencionais resultantes de erros de fabrico, não cumprindo assim com as especificações técnicas exigidas enquanto os medicamentos falsificados ou contrafeitos, são medicamentos com uma falsa apresentação da sua identidade, origem ou história. Em ambos os casos, são detetados resultados fora das especificações. (Diretiva 2011/62/UE , 2011), (World Health Organization, 2013b).

As 75 amostras avaliadas incluíram 16 antibacterianos, 10 analgésicos – antipiréticos, 14 antiparasitários (dos quais 10 antimaláricos, 3 anti-helmínticos e 1 anti protozoário), 1 antianémico, 5 vitaminas, 8 antitússicos e expetorantes, 1 antiasmático e broncodilatador, 1 cardiotónico, 3 antiácidos e anti ulcerosos, 1 hormona sexual, 2 antagonistas dos recetores de histamina 2, 5 anti - histamínicos, 1 descongestionante nasal, 1 relaxante muscular, 1 anti - hipertensor, 1 ansiolítico e 4 medicamentos manipulados. A tabela que se segue, descreve a composição dos medicamentos analisados (tabela 1):

Tabela 1. Composição por D.C.I. das amostras analisadas.

N/0	D.C.I.	Dosagem	Forma Farmacêutica	Grupo terapêutico	Nº de amostras avaliadas
1	Ácido ascórbico	250mg/5ml	Solução oral	Vitaminas	2
2	Ácido ascórbico	500mg	Comprimidos	Vitaminas	1
3	Albendazole	400mg	Comprimidos	Anti - helmíntico	2
4	Alprazolam	0,5mg	Comprimidos	Ansiolítico	1
5	Amoxicilina	250mg	Cápsulas	Antibacteriano	2
6	Amoxicilina	500mg	Cápsulas	Antibacteriano	2
7	Amoxicilina	250mg/5ml	Pó para suspensão oral	Antibacteriano	2
8	Amoxicilina + ácido clavulânico	500mg + 125mg	Comprimidos	Antibacteriano	2
9	Amoxicilina+ ácido clavulânico	250mg/75ml + 62,50mg/5ml	Pó para suspensão oral	Antibacteriano	1
10	Ampicilina	500mg	Cápsulas	Antibacteriano	2
11	Ampicilina	125mg/5ml	Suspensão oral	Antibacteriano	1
12	Artemeter	182mg/60ml	Suspensão oral pediátrica	Antimalárico	1
13	Artemeter + lumefantrina	15mg/5ml + 90mg/5ml	Suspensão oral	Anti malárico	1
14	Artemeter + Lumefantrina	180mg+ 1080mg	Pó para suspensão oral	Antimalárico	1
15	Artemeter + lumefantrina	20mg + 120mg	Comprimidos	Anti malárico	2
16	Artesunato	100mg	Comprimidos	Antimalárico	2
17	Bicarbonato de sódio	75mg/5ml	Solução oral	Antiácidos e anti ulcerosos	1
18	Bromexina	0,8mg/ml	Solução oral	Anti tússico-expectorante	3
19	Ciprofloxacina	200mg/100ml	Solução injetável	Antibacteriano	2
20	Ciproheptadina	2mg/5ml	Solução oral	Anti - histamínico	1
21	Cloreto de succinilcolina	500mg/10ml	Solução injetável	Relaxante muscular	1
22	Cloridrato de difenihidramina	10mg/5ml	Solução oral	Anti - histamínico	1
23	Cloridrato de prometazina + ipecacuanha	5mg/5ml	Solução oral	Anti tússico-expectorante	1
24	Cloridrato de Quinina	1g/5ml	Solução oral pediátrica	Antimalárico	1
25	Cloridrato de xilometazolina	0,5mg/ml	Gotas nasais pediátricas	Descongestionante nasal	1
26	Digoxina	0,25mg	Comprimidos	Cardiotônico	1
27	Dipirona	500mg	Comprimidos	Analgésico - antipirético	1

N/O	D.C.I.	Dosagem	Forma Farmacêutica	Grupo terapêutico	Amostras avaliadas
28	Hemoglobina + vitamina B12	100mg/5ml + 12,5mcg/5ml	Solução oral	Antianêmico	1
29	Ibuprofeno	100mg/5ml	Suspensão oral	Analgésico - antipirético	1
30	Ibuprofeno + paracetamol	100mg/5ml + 125mg/5ml	Suspensão oral	Analgésico - antipirético	2
31	Levonorgestrel	0,75mg	Comprimidos	Hormona sexual	1
32	Maleato de clorfeniramina	2,2mg/5ml	Solução oral	Anti - histamínico	2
33	Maleato de clorfeniramina + cloreto de amônio + citrato de sódio	2,2mg/5ml + 110mg/5ml + 50mg/5ml	Solução oral	Antitússico-expectorante	3
34	Maleato de clorfeniramina + cloreto de amônio	2,5mg + 100mg	Solução oral	Anti tússico-expectorante	1
35	Mebendazole	500mg	Comprimidos	Anti - helmíntico	1
36	Medicamento manipulado (composição não descrita)	Não descrita	Pomada	Não descrita	4
37	Metronidazole	250mg	Comprimidos	Antiprotozoário	1
38	Omeprazole	20mg	Comprimidos	Antiácidos e anti ulcerosos	2
39	Paracetamol	24mg/ml	Solução oral pediátrica	Analgésico - antipirético	3
40	Paracetamol	500mg	Comprimidos	Analgésico - antipirético	1
41	Paracetamol + cafeína	500mg + 30mg	Comprimidos	Analgésico - antipirético	1
42	Paracetamol + maleato de clorfeniramina + ácido ascórbico	20mg/ml + 0,5mg/5ml + 20mg/5ml	Solução oral pediátrica	Analgésico - antipirético	1
43	Perindopril	5mg	Comprimido	Anti - hipertensor	1
44	Prometazina	5mg/5ml	Solução oral	Anti - histamínico	1
45	Quinino	500mg/2ml	Solução injetável	Antimalárico	1
46	Ranitidina	150mg	Comprimidos Revestidos	Antagonista H2	2
47	Salbutamol + Bromexina	2mg + 4mg	Solução oral	Antiasmático e broncodilatador	1
48	Sulfato de quinino	300mg	Comprimidos	Antimalárico	1
49	Tiamina + piridoxina + cianocobalamina	100mg + 200mg + 0,2mg	Comprimidos	Vitaminas	1

N/0	D.C.I.	Dosagem	Forma Farmacêutica	Grupo terapêutico	Amostras avaliadas
50	Tiamina + Riboflavina + Nicotinamida + Piridoxina + Cianocobalamina	5mg/5ml + 2mg/5ml + 20mg/5ml + 2mg/5ml + 0,5mg/5ml	Solução oral	Vitaminas	1
51	Trimetropina + sulfametoxazol	0,80mg + 4mg	Suspensão oral pediátrica	Antibacteriano	1
52	Trimetropina + sulfametoxazol	160mg + 800mg	Comprimidos	Antibacteriano	1

## 4 - Resultados

### 4.1 - Caracterização dos medicamentos contrafeitos presentes no mercado angolano

Um medicamento falsificado ou contrafeito possui uma falsa apresentação da sua identidade (incluindo embalagem, rotulagem, nome ou composição dos seus componentes, nomeadamente excipientes e dosagens de cada substância), origem (país de origem, país de fabrico, fabricante ou titular de AIM) ou história (registos e documentos relativos aos canais de distribuição usados). (Diretiva 2011/62/UE , 2011).

Para a caracterização dos medicamentos contrafeitos presentes no mercado angolano, foram compilados os dados obtidos dos relatórios das avaliações de qualidade efetuadas pelo INFARMED I.P., que demonstram que no período entre outubro de 2008 e novembro de 2013, foram detetadas não conformidades em 40 das 75 amostras suspeitas de contrafação, correspondendo a 53,3% da amostragem rececionada (ver figura 4).

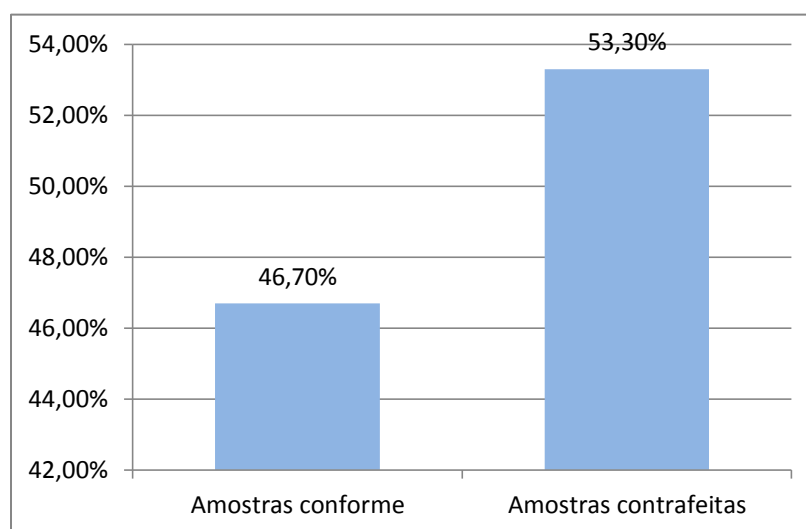


Figura 4. Percentual das amostras contrafeitas.

O tipo de contrafação detetada nas amostras analisadas foi associado às seguintes não conformidades:

- Da rotulagem e do folheto informativo (45,3%);
- Das embalagens ou acondicionamento (16%);

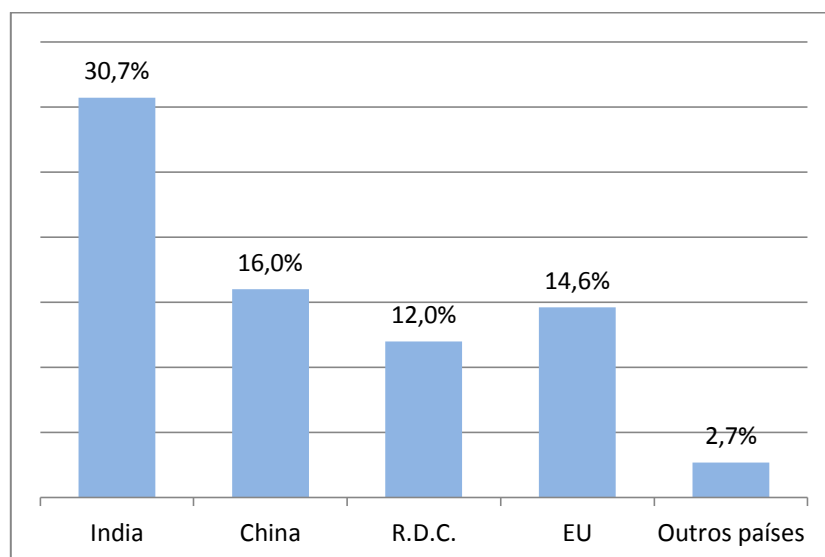
- Da composição (13%);
- Da dosagem (10,7%).

As não conformidades identificadas nos medicamentos analisados estão descritas na tabela 2. É de salientar que 16 amostras (21,3%) apresentaram apenas 1 não conformidade e 24 amostras (32%) apresentaram 2 ou mais não conformidades. Não foi possível analisar as embalagens e rótulos de 11 medicamentos, pois estes foram totalmente consumidos na análise laboratorial e as embalagens consequentemente destruídas.

Tabela 2. Descrição das não conformidades identificadas.

Tipo de não conformidade		% Das amostras
Rotulagem	Omissão dos conservantes presentes	2,7
	Sem descrição dos componentes	5,3
	Má qualidade dos folhetos informativos	10,7
	Erros ortográficos e má tradução	16,0
	Não inclusão de folhetos informativos	5,3
	Indicação terapêutica errada	1,3
	Falta da indicação do país fabricante	4,0
Embalagem	Má qualidade do acondicionamento	6,7
	Irregularidades na impressão de dados nas embalagens secundárias	8,0
	Discrepância entre os dados impressos nas embalagens primária e secundária	1,3
Composição	Ausência da substância ativa	6,7
	Presença de microrganismos	4,0
	Presença de substâncias aparentadas ou impurezas acima da especificação	2,7
Dosagem	Teor de substância ativa abaixo da especificação	6,7
	Teor de substância ativa acima da especificação.	4,0

Os medicamentos contrafeitos analisados no âmbito desta dissertação estão rotulados como tendo sido fabricados na Índia (30,7%), na República Popular da China (16,0%) na República Democrática do Congo (R.D.C) (12,0%) e no espaço europeu (14,6%), (ver figura 5). É importante relembrar que não foi possível verificar a rotulagem de 11 medicamentos.



**Figura 5. País de fabrico das amostras analisadas.**

Uma vez que este estudo foi realizado em Portugal e com base nos relatórios do INFARMED, não foi possível a verificação dos registos ou documentos relativos aos canais de distribuição usados. Contudo, foi possível saber a história de 4 amostras apreendidas pelas autoridades angolanas, uma vez que os lotes impressos nas embalagens correspondiam aos lotes divulgados nos alertas internacionais da OMS, nomeadamente o Coartem®, o Postinor2®, Clamoxyl® e Vermox®. Nenhuma destas amostras analisadas continham a(s) substância(s) ativa(s) rotulada(s).

## 4.2 - Risco de contrafação de medicamentos em Angola

A avaliação do risco de contrafação e a sua relevância para a saúde pública devem incluir fatores como o preço e volume das vendas dos medicamentos, o número e frequência dos casos notificados e as consequências dos medicamentos contrafeitos para a saúde pública. (Diretiva 2011/62/UE , 2011).

A pesquisa comparativa entre os preços (P.V.P.) dos medicamentos vendidos em farmácias de Luanda e no mercado informal (ver tabela 3), demonstrou que os preços praticados nas farmácias de 1ª e de 2ª são na sua maioria, superiores aos preços praticados pelas farmácias de 3ª e estes por sua vez, superiores aos praticados no mercado informal. Apesar das farmácias de 3ª localizadas nas zonas periurbanas praticarem preços relativamente baixos, parte da população recorre ao mercado informal, pois neste é possível negociar o preço com o vendedor.

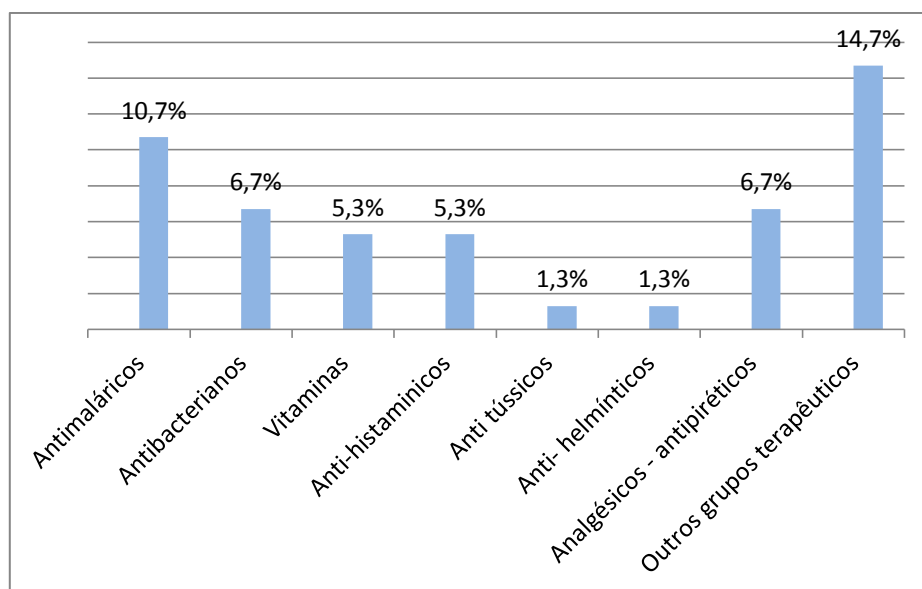
Dos medicamentos analisados, três grupos terapêuticos foram identificados como sendo os mais frequentes e, por conseguinte representando os grupos de maior risco de contrafação em Angola, nomeadamente os antimaláricos (10,7%), seguido pelos antibacterianos e analgésicos – antipiréticos (6,7% cada) e, vitaminas e anti-histamínicos (5,3%) (ver figura 6).

Para avaliar o risco que os medicamentos contrafeitos representam para a saúde pública, uns dos parâmetros a ter em conta são a presença e o teor de substância ativa. Estes parâmetros são decisivos quanto ao efeito terapêutico esperado, sendo por isso relevante a constatação que nos grupos terapêuticos com importância epidemiológica em Angola, foram identificadas não conformidades (ver tabela 4).



Tabela 3. Tabela comparativa de preços de medicamentos em Luanda.

N/O	D.C.I.	País de fabrico	Preço de Venda ao Público (euros)			
			Farmácia			Mercado informal
			1ª	2ª	3ª	
1	Artemeter 40mg/ml ampolas	U.E.	1,93	1,68	---	---
2	Artemeter 40mg/ml ampolas	India	1,93	---	---	---
3	Artemeter 20mg + Lumefantrina 120mg comprimidos	Novartis	0,69	0,42	0,46	0,46
4	Artemeter 20mg + Lumefantrina 120mg comprimidos	India	---	---	---	---
5	Artemeter 20mg + Lumefantrina 120mg comprimidos (blister)	Novartis	---	---	0,4	0,4
6	Sulfadoxina 500mg + pirimetamina 25mg comprimidos	U.E.	2,47	2,1	2,9	2,9
7	Sulfadoxina 500mg + pirimetamina 25mg comprimidos	India	---	---	1,23	1,23
8	Benzilpenicilina 1 000 000 U.I. vial	U.E.	1,5	1,48	---	---
9	Benzilpenicilina 1 000 000 U.I. vial	India	---	--	1,48	1,48
10	Ceftriaxona 1g vial	U.E.	7,56	12	---	---
11	Ceftriaxona 1g vial	India	---	---	1,48	1,48
12	Ampicilina 500mg cápsulas	U.E.	0,3	0,21	0,37	0,14
13	Ampicilina 500mg cápsulas	India	---	---	0,07	0,14
14	Amoxicilina 500mg cápsulas	U.E.	0,44	0,25	0,37	0,14
15	Ciprofloxacina 500mg comprimidos	U.E.	0,32	0,32	0,37	---
16	Ciprofloxacina 500mg comprimidos	India	0,4	---	0,07	0,14
17	Sulfametoxazol 400mg+ trimetropina 80mg comprimidos	U.E.	0,44	0,41	0,37	---
18	Sulfametoxazol 400mg+ trimetropina 80mg comprimidos	India	0,65	---	0,07	0,14
19	Paracetamol 500mg comprimidos	U.E.	0,06	0,06	---	---
20	Paracetamol 500mg comprimidos	India	---	---	0,03	0,03
21	Estreptomicina ampolas	---	---	---	---	---
22	Rifampicina 300mg cápsulas	U.E.	0,84	0,61	---	---
23	Rifampicina 300mg cápsulas	India	---	---	---	---
24	Etambutol 400mg comprimidos	U.E.	0,17	0,14	---	---
25	Etambutol 400mg comprimidos	India	---	---	---	---



**Figura 6.** Grupos terapêuticos contrafeitos identificados.

**Tabela 4.** Número de amostras com não conformidades associadas à substância ativa.

Grupo terapêutico	Nº de amostras com não conformidades		
	Sem substância ativa	Baixo teor de substância ativa	Elevado teor de substância ativa
Antibiótico	1	—	—
Antimalárico	1	2	—
Analgésicos-antipiréticos	—	1	1
Vitaminas	1	—	—
Antitússicos-expectorante	—	1	—
Anti-histamínicos	1	—	—
Antianémico	1	—	—
Relaxante muscular	—	1	—
Total	5	5	1

## 5 - Discussão

Após a comprovação da qualidade das amostras enviadas para o INFARMED, foram detetadas não conformidades em 40 das 75 amostras, correspondendo a 53,3% da amostragem rececionada (ver figura 4). Segundo a DNIAE, aproximadamente 70% dos medicamentos comercializados em Angola são contrafeitos. (Caudron, et al., 2008).

É de salientar que 16 amostras (21,3%) apresentaram apenas 1 não conformidade e 24 amostras (32%) apresentaram 2 ou mais não conformidades. Ao longo desta dissertação serão discutidos aspetos ligados às não conformidades encontradas relativamente à comprovação da qualidade, nomeadamente da rotulagem e folheto informativo, da embalagem, da composição e da dosagem.

Relativamente à origem/ país de fabrico dos medicamentos contrafeitos analisados no âmbito desta dissertação, estes estão rotulados como tendo sido fabricados na Índia (30,7%), na República Popular da China (16,0%) na República Democrática do Congo (R.D.C) (12,0%) e no espaço europeu (14,6%), (ver figura 5). Os resultados obtidos confirmam os dados citados na literatura disponível.

Segundo Attaran, *et al* (2012), o *UN Office of Drugs and Crime* refere a China e a Índia em particular, e os países do sudeste asiático em geral, como os maiores fabricantes e distribuidores de medicamentos contrafeitos a nível mundial. (Attaran, et al., 2012). Em 2002, a *China's Research and Development - Based Pharmaceutical Association*, estimava que cerca de 8% dos medicamentos não sujeitos a receita médica comercializados na China fossem contrafeitos. (World Health Organization, 2006).

A R.D.C. tem servido de ponto de entrada em África de medicamentos contrafeitos provenientes da Ásia e do Médio Oriente, como pôde ser confirmado pelos resultados obtidos após a Operação Biyela em abril de 2013. Esta operação foi coordenada pela World Customs Organization e envolveu as alfândegas de 23 países africanos incluindo Angola. Foi apreendido na R.D.C.

e no Togo, o maior volume da operação correspondendo a mais de 1 bilhão de medicamentos contrafeitos. (World Customs Organization, 2013). Devido à vasta extensão da fronteira terrestre com a R.D.C. (ver ponto 2.1. desta dissertação), Angola está particularmente vulnerável ao comércio ilegal de mercadorias, incluindo medicamentos contrafeitos.

Após a implementação da diretiva 2011/62/EU, foi registado um aumento na frequência das inspeções aos fabricantes e distribuidores por grosso de medicamentos e de substâncias ativas situados na UE e em países terceiros, incluindo a China e Índia. Estas inspeções são efetuadas com base em princípios e diretrizes harmonizadas dentro da UE e com os países parceiros e, têm como objetivo minimizar a produção, a utilização e a distribuição de medicamentos e matérias-primas contrafeitas no mercado europeu e não só. (Diretiva 2011/62/UE , 2011).

A maioria dos medicamentos contrafeitos é produzida em fábricas clandestinas sem as mínimas condições sanitárias, tais como em garagens (ver figura 7) e até mesmo em quintais e utilizando matéria-prima de origem duvidosa; ao contrário do fabrico dos medicamentos genuínos que são produzidos de acordo com rigorosos critérios internacionais estabelecidos pelas boas práticas de fabrico (ver figura 8). (Newton, et al., 2008), (World Health Organization, 2006). Os contrafactores, muitas vezes pertencentes a redes criminosas, operam através de companhias clandestinas emitindo certificados e documentação falsa para fins comerciais. (Oy, 2012).



**Figura 7.** Fábrica de medicamentos clandestina (fonte: veja.abril.com.br)



**Figura 8.** Fábrica de medicamentos genuínos (fonte: www2.far.fiocruz.br).

Um dos critérios para a identificação dos medicamentos contrafeitos é o canal de distribuição utilizado. Um medicamento contrafeito pode apresentar a mesma dosagem que o produto genuíno, contudo ser considerado como contrafeito devido ao seu aparecimento no mercado ter sido feito através de um mercado “paralelo” ao legal, não havendo por isso controlo do seu paradeiro durante o fabrico, da qualidade, da segurança e da eficácia. (Silveira, 2012).

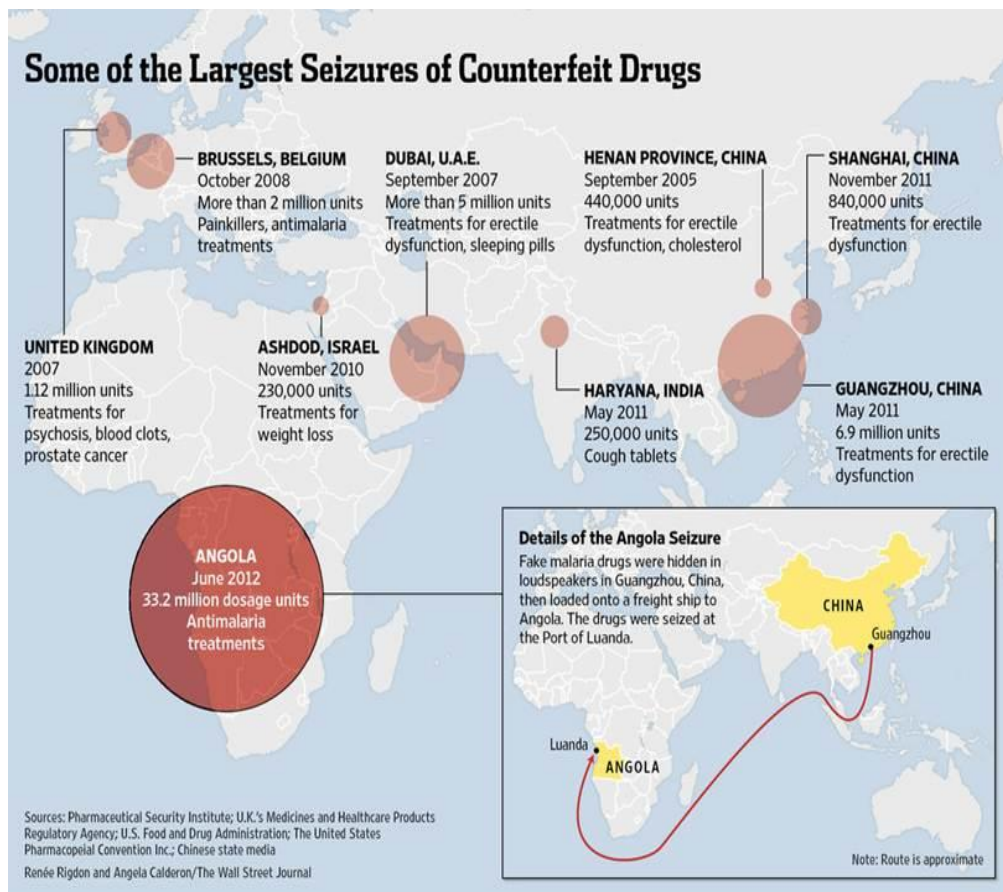
Em junho de 2012, as alfândegas angolanas apreenderam no porto de Luanda um contentor de 40” proveniente da República Popular da China (figura 9), que contrabandeava toneladas de medicamentos dissimulados dentro de colunas de som, nomeadamente:

- 1 383 528 Lâminas de Artemeter 20mg + lumefantrina 120mg (Coartem®);
- 1 534 Lâminas de Mebendazole 500mg (Vermox®);
- 36 550 Lâminas de Clomifeno 500mg (Clomid®);
- 744 Lâminas de Amoxicilina 500mg (Clamoxyl®);
- 4 980 Lâminas de Levonorgestrel 0,75mg (Postinor 2®).

Dos medicamentos apreendidos, 4 foram analisados pelo INFARMED e por conseguinte foram incluídos neste estudo, nomeadamente o Coartem® (figura 10), o Clamoxyl® (figura 11), o Vermox® e o Postinor 2® (figura13). Estes medicamentos não continham substância ativa, estando rotulados como tendo sido fabricados pelos laboratórios dos medicamentos originais.

Os lotes contrafeitos de Postinor 2® e Coartem® foram também apreendidos na Nigéria e nos Camarões, tanto no mercado informal como em unidades hospitalares, estando sujeitos a alerta internacional emitido pela OMS. Os fabricantes dos produtos originais confirmaram a não existência dos lotes dos medicamentos em causa nos seus registos de fabrico. A não declaração dos medicamentos no manifesto da carga do contentor constitui o crime de contrabando, sendo também um fator de contrafação pela sua história. (Institute of Research Against Counterfeit Medicines, 2013), (World Health Organization, 2013c).





**Figura 9.** Exemplos de apreensões de medicamentos contrafeitos, incluindo a rota dos medicamentos contrafeitos apreendidos em Angola (junho 2012) (fonte: [www.iracm.com](http://www.iracm.com))



**Figura 10.** Coartem® apreendido pelas autoridades angolanas (fonte: [www.iracm.com](http://www.iracm.com))

Seguem-se alguns exemplos de contrafação a nível mundial (Newton, et al., 2008), (Nsimba, 2008), (World Health Organization, 2006), (World Health Organization, 2013c):

- Aquando de uma epidemia de meningite no Níger em 1995, vacinas que haviam sido doadas pela vizinha República da Nigéria foram utilizadas na inoculação de mais de 50 000 pessoas. As vacinas em questão eram contrafeitas (não contendo substância ativa), tendo resultado em 2500 óbitos;
- A administração de um xarope antitussivo contendo paracetamol e dietileno glicol (um produto anticongelante tóxico), resultou na morte de 89 crianças no Haiti (em 1995) e de 30 neonatos na Índia (em 1998);
- Um estudo realizado no sudeste asiático pela Wellcome Trust em 2001 revelou que, 38% dos antimaláricos vendidos em farmácias daquela região, não possuíam substância ativa. Já uma pesquisa realizada por Paul Newton em 2008 demonstrou que, mais da metade dos medicamentos antimaláricos comprados na Ásia eram contrafeitos;
- No Camboja em 1999, cerca de 30 pessoas morreram após a administração de sulfadoxina e pirimetamina que havia sido comercializada como sendo artesunato;
- Em 2006, a United States Food and Drug Administration (FDA) e a Dutch Healthcare Inspectorate alertaram para a comercialização de oseltamivir (Tamiflu®) contrafeito (contendo lactose, vitamina C e sem substância ativa). No mesmo ano, foram apreendidas 5000 unidades de Tamiflu® contrafeito no Reino Unido.
- Em junho de 2013, foram apreendidas pela autoridade reguladora do medicamento nigeriana no aeroporto internacional de Lagos, 150 000 doses de Postinor 2® contrafeito e isento de qualquer substância ativa.
- Ao longo do ano de 2013, foram apreendidos em vários hospitais e mercados informais na África Central e Oriental, vários lotes de Coartem® contrafeito contendo pouca ou nenhuma substância ativa.



## 5.1 - Avaliação do risco dos medicamentos contrafeitos para a saúde pública

Os medicamentos contrafeitos representam um risco para a saúde pública, pois são assassinos silenciosos, sem que na maioria das vezes seja imputada a causalidade à qualidade do medicamento administrado. (Medicrime Convention, 2011b), (World Health Organization, 2006). Os riscos para a saúde pública incluem a falha terapêutica e/ou o prolongamento da doença, a toxicidade e/ou reações e o perigo de desenvolvimento de resistência. (Caudron, et al., 2008), (Silveira, 2012).

O risco de saúde derivado do consumo de medicamentos contrafeitos é mundial, não estando limitado a países com um sistema regulamentar deficiente, nem aos países onde estes são fabricados (World Health Organization, 2006). As estatísticas indicam que mesmo em países com um sistema regulamentar robusto, existe o risco de introdução de medicamentos contrafeitos tanto na cadeia ilegal (principalmente através da comercialização via internet) como na legal, nomeadamente (World Health Organization, 2006):

- Menos de 1% dos medicamentos comercializados no Espaço Europeu, Estados Unidos da América, Austrália, Canada, Japão e Nova Zelândia, são contrafeitos;
- Entre 10% e 30% dos medicamentos comercializados em África e em partes da Ásia são contrafeitos;
- Cerca de 20% dos medicamentos comercializados nas antigas Repúblicas Soviéticas também são contrafeitos.

Segundo Caudron *et. al* (2008), uma análise efetuada pela União Europeia e autoridades francesas revelou que, alguns fabricantes de medicamentos europeus possuíam dois *standards* de produção: um para medicamentos destinados ao mercado europeu e clientes exigentes (por exemplo Organizações das Nações Unidas e agências de ajuda internacionais) e, outro menos rigoroso para medicamentos a serem exportados para países com um fraco sistema regulamentar. Medicamentos destinados a ajuda internacional e

a programas de desenvolvimento eram muitas vezes isentos ao controlo regulamentar. (Caudron, et al., 2008). Tal prática não é permitida pela legislação europeia.

Em 2006, o grupo IMPACT constatou que o aumento vertiginoso do comércio internacional de produtos farmacêuticos bem como a venda de medicamentos via internet (onde mais de 50% dos medicamentos comercializados são contrafeitos), permitiu o aumento da circulação de medicamentos contrafeitos a nível internacional. (World Health Organization, 2006). Para demonstrar esse aumento, seguem-se algumas estimativas:

- Em 2006 foram registadas 2,7 milhões de unidades de medicamentos contrafeitos, representando um aumento de 380% em relação ao ano anterior (INFARMED I.P., 2009b);
- Em 2008, o grupo IMPACT previa a erradicação dos medicamentos contrafeitos até 2015 mas a realidade aponta para o seu aumento, uma vez que o mercado de medicamentos contrafeitos em todo o mundo representou um volume de 55 mil milhões de euros, o que representa um aumento de 90% em relação a 2005. (Kelesidis, Kelesidis, Rafailidis, & Falagas, 2007), (World Health Organization, 2008), (World Health Organization, 2013e).

É importante notar de que até recentemente, a maioria dos medicamentos contrafeitos foi apreendida por violar a lei de propriedade industrial e caso tivessem sido apreendidos por questões de qualidade, os números seriam muito maiores. (Attaran, et al., 2012).

Nos parágrafos que se seguem, serão discutidos fatores como o preço e volume das vendas dos medicamentos, os casos notificados e as consequências dos medicamentos contrafeitos para a saúde pública, uma vez que estes permitem avaliar o risco de contrafação. (Diretiva 2011/62/UE , 2011).

De acordo com a OMS, os países emergentes representam alvos frequentes dos contrafadores de medicamentos, pois para além de um sistema de controlo dos medicamentos deficiente, existe um elevado diferencial de preços entre medicamentos legais idênticos. Escapando aos requisitos exigidos para o seu fabrico e comercialização, os medicamentos contrafeitos requerem menor investimento de capital sendo por isso mais baratos (comparar figuras 7 e 8), mesmo que estes representem um risco para os consumidores. (World Health Organization, 2006).

Os elevados ganhos financeiros e a ausência de legislação, bem como a não criminalização desta prática, fazem com que os contrafadores não temam ser apreendidos e julgados. (World Health Organization, 2006). Foi estimado que por cada 1000,00 USD investidos, um traficante lucre cerca de 20 000,00 USD na venda de heroína e 400 000,00 USD no contrabando de medicamentos. (SANOFI, 2013). Apesar dos medicamentos contrafeitos serem mais baratos que os medicamentos genuínos, o enorme volume de vendas permite atingir o objetivo dos contrafadores: enormes margens de lucro com o mínimo de investimento e risco.

A pesquisa comparativa entre os preços (P.V.P.) dos medicamentos vendidos em farmácias de Luanda e no mercado informal (tabela 3), demonstrou que os preços praticados nas farmácias de 1ª e de 2ª classes são na sua maioria, superiores aos preços praticados pelas farmácias de 3ª classe e estes por sua vez, superiores aos praticados no mercado informal. Apesar das farmácias de 3ª localizadas nas zonas periurbanas praticarem preços relativamente baixos, parte da população recorre ao mercado informal, pois neste é possível negociar o preço com o vendedor.

O mercado informal em Angola é caracterizado pela comercialização ilegal de diversos bens, incluindo medicamentos e produtos médicos, sem a observância das normas internacionalmente exigidas, bem como no seu manuseamento por pessoal não qualificado (ver figura 2). A classificação das farmácias como sendo de 1ª, de 2ª ou de 3ª classe, baseia-se no tipo de serviços prestados, tais como a realização de testes rápidos e as habilitações mínimas exigidas para a direção técnica. (Decreto - Presidencial nº 191/10, 2010), (Lei nº 5/87, 1987), (Postura nº 01/2009, 2009).

Os medicamentos utilizados para o estudo comparativo foram selecionados com base no facto que, ao serem utilizados no tratamento de doenças com elevada morbilidade e mortalidade em Angola e por constarem da Lista de Medicamentos Essenciais da OMS, possuem grande demanda e já não se encontram sob a proteção de patente. (Attaran, et al., 2012), (World Health Organization, 2010), (World Health Organization, 2013d).

Ao questionar os vendedores no mercado informal visitado sobre a venda de antituberculosos, estes afirmaram que nem sempre os vendem pois, *“a dispensa destes medicamentos é efetuada regularmente na farmácia interna do Hospital Sanatório de Luanda, que não tem tido problemas com o seu stock”*. As farmácias privadas visitadas dispensam antituberculosos, com a exceção da Estreptomina.

Conforme demonstrado na tabela 3, o custo para o tratamento completo de malária não complicada em um adulto com 24 comprimidos de Artemeter 20mg + Lumefantrina 120mg, varia entre os 9,6 euros quando se trata de fabricante indiano, custando quase o dobro (16,5 euros) quando fabricado na europa. Igualmente, o custo do tratamento de uma infeção em um adulto com 21 cápsulas de Amoxicilina 500mg custaria entre 9,24 euros quando de fabricante europeu, sendo seis vezes mais caro que os 1,47 euros quando de fabrico indiano.

Face aos factos aqui expostos, é reafirmado que as medidas de combate à contrafação devam incluir a permanente disponibilidade e o asseguramento da acessibilidade aos medicamentos, através da sua dispensa gratuita nas

instituições sanitárias públicas, bem como o controlo e a adequação dos preços praticados pelas farmácias, medidas estas que constam nos objetivos da Política Nacional Farmacêutica. (Decreto - Presidencial nº 180/10, 2010).

Apesar de ser difícil quantificar a contrafação de medicamentos, há indicações de que a prevalência de medicamentos contrafeitos nos países emergentes tropicais (incluindo Angola) abrange maioritariamente medicamentos pertencentes aos grupos terapêuticos dos antimicrobianos, nomeadamente antibióticos, antituberculosos, antimaláricos, antiretrovirais e antiparasitários.

Entre 1999 e 2000, a OMS elaborou um relatório qualitativo de medicamentos contrafeitos com dados provenientes de cerca de 20 países, no qual foi concluído que os grupos terapêuticos com maior índice de contrafação eram os antibióticos, hormonas, analgésicos, esteroides e anti-histamínicos. Outra pesquisa da OMS efetuada em 7 países africanos demonstrou que entre 20 a 90 % dos antimaláricos testados falharam aos testes de qualidade. (World Health Organization, 2013e). Segundo uma pesquisa realizada em 2008, na qual foram avaliados medicamentos antimaláricos comprados na Ásia, mais de metade destes era contrafeita. (Newton, et al., 2008).

Em outubro de 2013, decorreu na região da África Austral uma operação coordenada pela Interpol e pelo seu bureau em Harare, denominada como Operação Jiboia. Esta intervenção decorreu simultaneamente em Angola, Malawi, Suazilândia, Zâmbia, e Tanzânia, contando com o apoio local das autoridades sanitárias e reguladoras do medicamento, comerciais, alfandegárias, policiais e de controlo de fronteiras, que inspecionaram mercados (formais e informais), farmácias, clínicas e postos fronteiriços. O objetivo desta operação foi o desmantelamento de redes criminais operando no circuito farmacêutico, a recolha de medicamentos suspeitos, bem como a apreensão e destruição de medicamentos sujeitos a alerta de qualidade internacional ou que se encontrassem à venda no mercado informal. Como resultado desta operação, foram apreendidos cerca de 100 toneladas de medicamentos contrafeitos e de medicamentos fora do prazo, maioritariamente

antibióticos, contraceptivos, antimaláricos e analgésicos, avaliados em USD 3,5 milhões bem como a detenção de suspeitos. (Interpol, 2013).

Estes dados confirmam os resultados obtidos nesta dissertação sobre os grupos terapêuticos com maior risco de contrafação em Angola (figura 6), nomeadamente os antimaláricos (10,7%), seguido pelos antibacterianos e analgésicos – antipiréticos (6,7% cada) e vitaminas e anti-histamínicos (5,3%).

As notificações ou alertas de qualidade consistem em qualquer suspeita de defeito de qualidade proveniente de denúncias, alertas da Farmacovigilância, alertas internacionais, bem como da seleção aleatória de medicamentos ou produtos de saúde suspeitos aquando de ações de inspeção a farmácias, distribuidores e instituições sanitárias. (INFARMED I.P., 2013c).

As autoridades angolanas têm apreendido medicamentos suspeitos de contrafação após recebimento dos diversos tipos de notificações. As amostras dos produtos suspeitos são apreendidas e encaminhadas à IGS que comprova a sua conformidade sendo entretanto, emitida uma circular pelo MINSA, uma notificação ao importador e a emissão de um comunicado de imprensa proibindo a comercialização do(s) produto(s) em causa. Caso o resultado da comprovação da qualidade seja negativo, o produto apreendido é reinventariado, a sua história documentada e o importador ou representante do medicamento em Angola deverá proceder á sua recolha e destruição. O Decreto Presidencial nº 180/10 determina que o importador de qualquer produto considerado impróprio para consumo, deve com a maior brevidade possível, retirá-lo do mercado na sua totalidade, inventariar e após autorização, proceder á sua inutilização. Eventualmente, deverá também repor o *stock* do produto em questão. (Decreto - Presidencial nº 180/10, 2010).

Na avaliação do risco que os medicamentos contrafeitos representam para a saúde pública, as características específicas dos medicamentos contrafeitos e a gravidade da doença que se pretende tratar, bem como outros riscos para a saúde pública devem ser analisados, pois consoante o tipo de contrafação presente, diferentes aspetos da saúde são postos em risco. (Diretiva 2011/62/UE , 2011).

A presença e o teor das substâncias ativas rotuladas é um dos parâmetros que devem ser confirmados aquando da comprovação da qualidade. Na tabela 4, foram descritas as amostras com não conformidades referentes à composição e dosagem. Quando um medicamento possui a dosagem da substância ativa diferente à especificada e rotulada, os riscos para a saúde poderão incluir (Silveira, 2012) (World Health Organization, 2013f):

- Falha terapêutica: a administração de medicamentos sem substância ativa ou com o seu teor abaixo do especificado, torna os medicamentos ineficazes, aumentando a duração e gravidade da doença e o risco de contaminação a outros;
- Toxicidade: quando o teor de substância ativa está acima da especificação, causando reações adversas por sobredosagem ou;
- Desenvolvimento de resistência: quando o teor de substância ativa está abaixo do especificado existe o perigo de desenvolvimento de resistência, tornando a substância ativa ineficaz para o tratamento de doenças envolvendo o mesmo agente patogénico em situações futuras).

No caso dos antibióticos, o desenvolvimento de resistência pode originar que num futuro não tão distante, infeções comuns não tenham cura e que intervenções cirúrgicas de rotina possam tornar-se letais. Caso os antimaláricos derivados da artemisinina (uma droga inovadora utilizada no tratamento da malária) continuem sendo alvo de contrafação, pode repetir-se o quadro da reversão no combate à malária conforme foi verificado aquando do surgimento da resistência à cloroquina. A primeira contrafação de artesunato remota ao ano de 2000, tendo sido já documentados casos de malária por *Plasmodium Falciparum* resistentes à artemisinina na região Sudeste da Ásia.

(Attaran, et al., 2012), (Newton, et al., 2008), (World Health Organization, 2013f).

A contrafação de medicamentos antituberculosos, antiretrovirais, antiparasitários e das vacinas, tem alarmado as entidades de saúde a nível global, devido ao risco de reversão no combate às doenças nas quais estes medicamentos são utilizados. (Kelesidis, Kelesidis, Rafailidis, & Falagas, 2007).

A figura 11 ilustra a amostra de Amoxicilina (Clamoxyl®) contrafeita, que após *cross - reference* do lote, pôde ser identificado como pertencente ao lote de Clamoxyl apreendido pelas autoridades angolanas no porto de Luanda. Este medicamento não continha substância ativa, possuindo também outras não conformidades, nomeadamente diferenças entre os folhetos informativos e embalagem. Quando comparado com a amostra de referência do produto genuíno, a embalagem possui um holograma não incluído na embalagem de referência e o código de barras no folheto informativo está posicionado em lugar diferente da amostra de referência.



**Figura 11.** Comparação entre as embalagens contrafeita e genuína de Clamoxyl®.



O antimalárico apreendido (Coartem®) (ver figura 12), não continha as substâncias ativas rotuladas, nomeadamente Artemeter e Lumefantrina. Este medicamento de combinação com dose fixa (comprimidos de Artemeter 20mg + lumefantrina 120 mg) constitui o tratamento de 1ª linha da malária não complicada, sendo a apresentação em blisters do Coartem® em Angola, de uso exclusivo do Serviço Nacional de Saúde (figuras 10 e 12). As repercussões da distribuição das cerca de 1 383 528 doses do medicamento contrafeito apreendido no porto de Luanda seriam devastadoras uma vez que, resultaria no aumento da mortalidade em uma das doenças com maior incidência em Angola. (Institute of Research Against Counterfeit Medicines, 2013) (Programa Nacional de Controlo da Malária, 2012).



Figura 12. Amostra do Coartem®.

Na figura 12, pode ser notado o rótulo do Artemeter 20mg + lumefantrina 120mg (Coartem®) declarando a suposta dosagem (esta amostra foi comprovada como não possuindo substância ativa), a indicação do fabrico pela Novartis (que já confirmou não ter fabricado o lote em questão) e a baixa qualidade dos comprimidos (alguns comprimidos partidos ainda dentro do blister e com evidência de uma camada de pó separando 2 camadas). Esta amostra não continha os diagramas de informação ao utente para a sua administração, impressa na embalagem secundária conforme o produto original

e possuía também o carimbo da autoridade reguladora do medicamento nigeriana (NAFDAC).

Em 2005 no Myanmar, um paciente foi diagnosticado com malária não complicada por *P. falciparum* tendo sido adequadamente tratado com artesunato em comprimidos. Após a complicação do quadro clínico, o paciente acabou por falecer com malária cerebral. Este caso foi investigado e após comprovação da qualidade da medicação administrada, foi concluído que o artesunato inicialmente administrado por via oral, continha na sua composição paracetamol e um baixo teor de artesunato (10mg ao invés dos 50 mg rotulado e presente no produto genuíno). O medicamento contrafeito fora fabricado na China. Segundo um estudo realizado em 2006, entre 38% e 52% dos medicamentos contendo artesunato que eram comercializados no sudeste asiático não continham substância ativa. (Newton, et al., 2006). O caso descrito demonstra que, apesar do fraco registo das mortes causadas pela administração de medicamentos contrafeitos, não há dúvidas de que estas ocorram (e frequentemente) em países com um sistema de saúde e de farmacovigilância debilitado.

A amostra de Levonorgestrel (Postinor®) analisada (figura 13), continha a substância ativa embora não tenha sido possível efetuar o ensaio de uniformidade de teor de Levonorgestrel, uma vez que o número de amostras rececionadas foi insuficiente para a realização deste ensaio. Contudo, amostras do mesmo lote foram também apreendidas pelas autoridades nigerianas em julho de 2013 e após a análise de comprovação de qualidade, foi identificada a ausência da substância ativa. (World Health Organization, 2013c). Esta discrepância entre resultados pode ser devido ao facto que os contrafactores não utilizam as BPF, produzindo lotes não homogêneos, originando unidades com substância ativa e unidades sem substância ativa.

Já foram identificados casos em que os contrafactores adicionam quantidades mínimas da substância ativa que após a sua diluição na mistura, podem resultar na identificação positiva da substância ativa mas, com resultado negativo quanto à uniformidade do teor no lote fabricado. (Newton, et al., 2008).

A consequência da eventual administração de um contraceptivo sem o esperado efeito farmacológico seria o aumento das taxas de gravidez indesejada, com as implicações de saúde e sociais que daí pudessem advir.



Figura 13. Amostra do Postinor®.

Os analgésicos - antipiréticos, são medicamentos maioritariamente de venda livre com administração domiciliar aquando do surgimento dos primeiros sinais e pirexia (febre), sendo o paciente levado à unidade sanitária apenas em caso de persistência dos sintomas ou agravamento do quadro clínico. O tratamento inadequado da febre pode ter como consequência o desenvolvimento de convulsões febris e eventualmente a morte. Em termos de saúde pública, este grupo terapêutico é bastante importante, uma vez que é utilizado no tratamento de diversas patologias.

Dos analgésicos – antipiréticos analisados, 5 apresentaram não conformidades tendo uma das amostras (Paracetamol + maleato de clorfeniramina + ácido ascórbico) apresentado o teor de substância ativa acima das especificações, uma com o teor de substância ativa abaixo das especificações (Parol, figura 14), uma apresentava cristalização do medicamento (Termidol®, figura 15) e as restantes amostras possuíam não conformidades relacionadas com a inscrição dos dados na embalagem secundária e má qualidade da embalagem primária.

No entanto, todas as amostras de analgésicos apresentaram não conformidades no folheto informativo.



Figura 14. Amostra do Parol®.

A figura 14 ilustra uma suspensão oral cujo teor de paracetamol estava abaixo das especificações, o que resultaria no prolongamento e possível agravamento do quadro febril da criança à qual esse medicamento fosse administrado. A cristalização da solução oral de Termidol® (figura 15) pode comprometer a biodisponibilidade e consequentemente o efeito terapêutico deste analgésico.



Figura 15. Amostra do Termidol®.

Não menos importantes, os medicamentos contrafeitos pertencentes aos outros grupos terapêuticos (ver figura 6), constituem também um risco para a saúde pública, visto que também constam da Lista de Medicamentos Essenciais da OMS, sendo utilizados no tratamento de patologias que segundo estatísticas da OMS, representam 42,4% das doenças que afetam África. (World Health Organization, 2011). Entre estes medicamentos contrafeitos constam o mebendazole, metronidazole, hemoglobina + vitamina B12 (figura 17), digoxina, omeprazole, vitaminas do complexo B (figura 16), ácido ascórbico, ranitidina (figura 19), xilometazolina, succinilcolina (figura 21), perindopril, alprazolam, salbutamol + bromexina, clorfeniramina + cloreto de amônio + citrato de sódio, clorfeniramina e difenihidramina.

Das amostras analisadas, 4 dos medicamentos para uso pediátrico (um grupo etário vulnerável) apresentaram não conformidades associadas à substância ativa, à presença de impurezas e de conservantes não declarados no rótulo.

Para além da qualidade das substâncias ativas, a qualidade dos excipientes incluindo conservantes e outros materiais utilizados no fabrico de medicamentos, bem como a presença de impurezas e de produtos de degradação, podem também representar um risco para a saúde pública. (Silveira, 2012).

Em 2 das amostras analisadas, foram detetados conservantes não declarados nos rótulos, nomeadamente parabenos e ácido benzoico. Estes conservantes devem ser descritos no rótulo dos medicamentos devido ao risco de reações adversas alérgicas potencialmente graves em indivíduos susceptíveis (ver figuras 16 e 17):

- A amostra do Beviplex® (vitaminas do complexo B) continha apenas 3 das 8 vitaminas descritas no rótulo e não descrevia a presença do conservante ácido benzoico. Foi detetada uma não conformidade da embalagem primária que apesar de selada permitia o derrame da solução (ver figura 16);
- A amostra de Hemoglobine B12® (hemoglobina + vitamina B12) apresentou várias não conformidades: a ausência das 2 substâncias

ativas declaradas no rótulo, nomeadamente a hemoglobina e a vitamina B12 não tendo sido detetada a eventual presença de outros sais ferrosos habitualmente administrados no tratamento de estados anémicos, a não declaração no rótulo de parabenos, os dados (lote, data de fabrico e de expiração) não estavam impressas no lugar designado tanto na embalagem primária como na embalagem secundária e não estava descrito no rótulo o país de fabrico do produto em questão (ver figura 17).



Figura 16. Amostra do Beviplex®.





**Figura 17.** Amostra de Hemoglobine B12.

Foi detetada a presença de microrganismos em 3 amostras, nomeadamente no Arinate®, Eau digestive® e em um medicamento manipulado (ver exemplos nas figuras 18 e 20). Em relação ao teor de impurezas, 2 amostras possuíam um teor de impurezas acima do limite das especificações, nomeadamente Ampicilina em cápsulas e a Ranitidina em comprimidos (ver exemplo na figura 19).

O elevado teor de impurezas e /ou a presença de microrganismos, podem resultar da contaminação e do uso de equipamento inadequado durante o fabrico dos medicamentos, tal como do uso de sistemas de fornecimento de água inadequados (táticas utilizadas pelos contrafactores para minimizar os custos de produção) (Buckley, et al., 2013), sem esquecer que medicamentos contrafeitos podem conter impurezas resultantes do processo de fabrico e até mesmo produtos inertes ou tóxicos.

As substâncias aparentadas devem ter o seu potencial mutagénico testado, pois mesmo em níveis relativamente baixos, os produtos de degradação e as

impurezas presentes em medicamentos podem representar potenciais riscos à saúde pois podem causar carcinogenotoxicidade, neurotoxicidade, hepatotoxicidade e nefrotoxicidade, estando particularmente vulnerável os neonatos, crianças, idosos, grávidas, imunocomprometidos e pacientes com função renal ou hepática comprometida. Já a presença de microrganismos pode causar a instabilidade do medicamento, causando alterações físico-químicas e farmacológicas que comprometem a sua biodisponibilidade. A não conformidade nestes parâmetros pode resultar em sérias complicações clínicas e no aumento das taxas de mortalidade, uma vez que afetam a estabilidade e a biodisponibilidade dos medicamentos. (European Medicines Agency, 2011), (European Medicines Agency, 2013), (Oy, 2012)

A figura 18 ilustra a amostra de Arinate® (artesunato) analisada e à qual foram identificadas várias não conformidades, nomeadamente a contagem de microrganismos presentes acima da especificação, os dados (lote, data de fabrico e de expiração) impressos na embalagem primária diferentes dos dados impressos na embalagem secundária (figura 26) e o folheto informativo consistia em uma fotocópia rasgada à mão (figura 27).



Figura 18. Amostra do Arinate®.



A Ranitidina analisada (figura 19) possuía um aspeto heterogéneo com alteração da coloração dos comprimidos e cedência do revestimento, para além do nível de impurezas acima das especificações.



Figura 19. Amostra da Ranitidina.

A amostra de Eau Digestive® (Bicarbonato de sódio) (figura 20), apresentou um nível de contaminação microbiológica superior ao especificado, o que ao ser utilizado por crianças, assume particular gravidade. O folheto informativo estava mal traduzido e com uso intercalado das línguas inglesa e portuguesa.

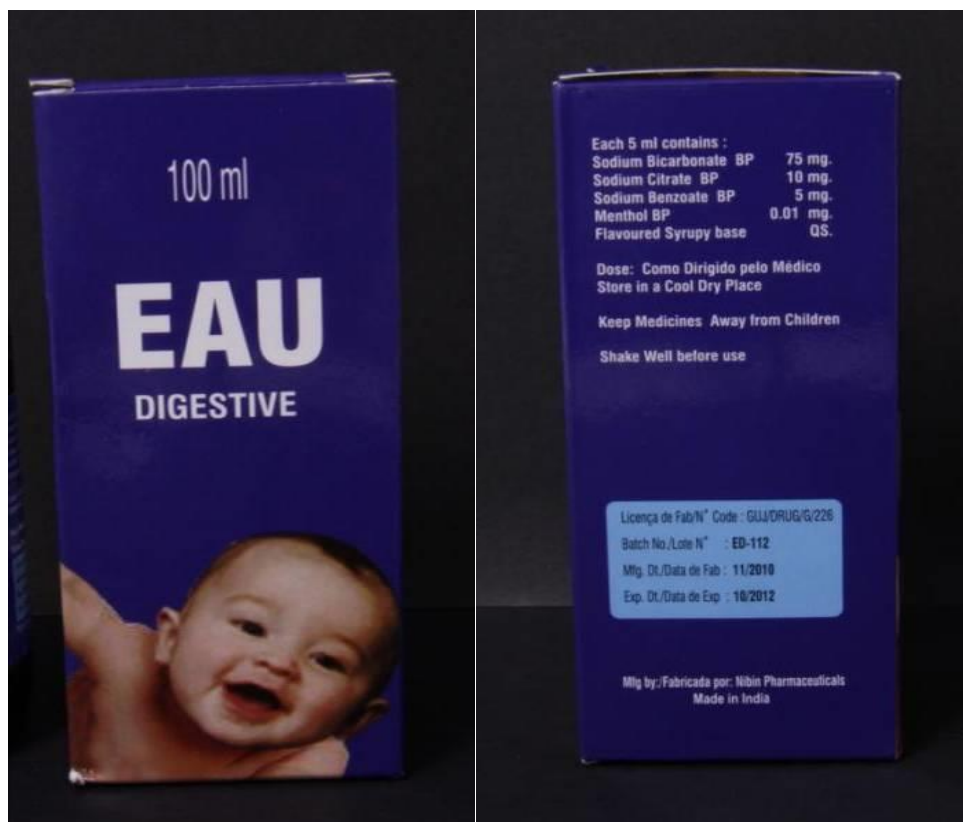


Figura 20. Amostra de Eau Digestive®.

Para além do incumprimento das boas práticas de fabrico, os medicamentos podem degradar-se devido ao incumprimento das normas de Boas Práticas de Distribuição (BPD), afetando a sua estabilidade e biodisponibilidade. (European Medicines Agency, 2013) (Kelesidis, Kelesidis, Rafailidis, & Falagas, 2007).

Uma vez que está em contato direto com o medicamento, o acondicionamento primário deve ter em conta as BPF, devendo garantir que os materiais utilizados não interajam com o medicamento, que impeçam a contaminação microbiológica e a degradação das substâncias sensíveis à luz e humidade.

Dos medicamentos analisados, 16% apresentaram não conformidades relativas à embalagem primária nomeadamente:

- Três amostras evidenciaram derrame da solução medicamentosa através da embalagem primária ainda selada, sendo uma das amostras o succinilcolina (medicamento injetável) pondo em risco a esterilidade do medicamento, para além de conter a substância ativa abaixo das especificações (figura 21).



**Figura 21.** Embalagem de succinilcolina (medicamento injetável) com evidência de derrame e rótulo mal colado.

- A amostra de Milther® possuía evidência de humidade no interior da embalagem primária, com a formação de grânulos no pó para dispersão, pondo em causa a eficácia deste medicamento para uso pediátrico

(figura 22). É de notar que o folheto informativo deste medicamento estava incorretamente traduzido e com o uso intercalado da língua inglesa e a portuguesa.



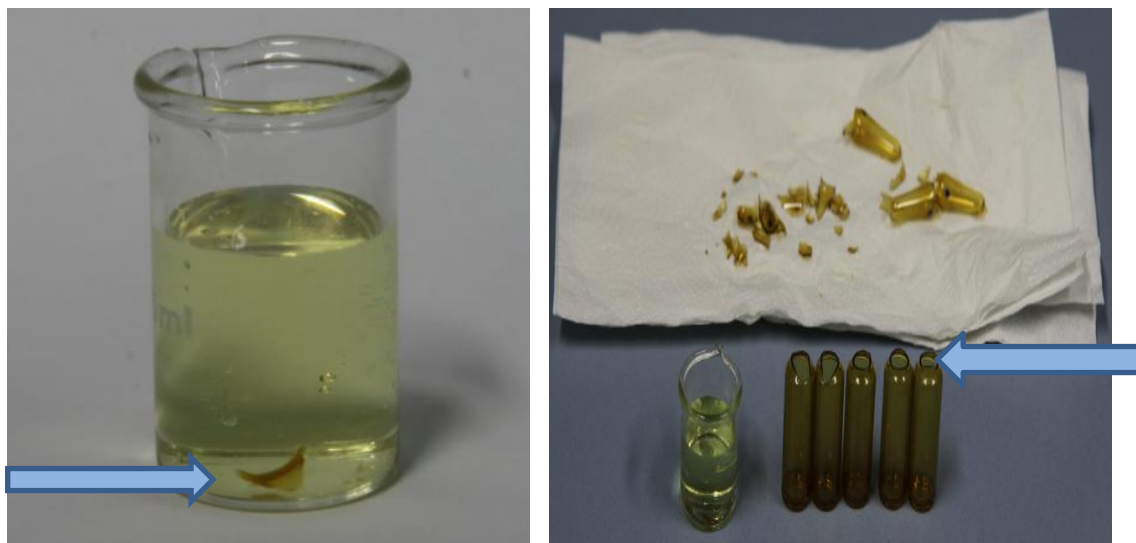
Figura 22. Embalagem com evidência de formação de grânulos no pó para dispersão.

- A amostra de clorfeniramina possuía falta de integridade do selo com fendas nas rolhas (figura 23). Os dados do lote, data de fabrico e data de expiração não estavam impressas no lugar designado na embalagem secundária e não continha o folheto informativo.



Figura 23. Embalagem com evidência de fenda na rolha.

- Na amostra de Quinino, o colo de todas as ampolas quebrou aquando da sua abertura, causando a contaminação da solução injetável com pedaços de vidro (figura 24).



**Figura 24.** Contaminação da solução injetável com vidro da embalagem primária.

Estas não conformidades influenciam a qualidade do produto, tornando- os impróprios para o consumo humano.

Uma vez que o armazenamento dos medicamentos deve manter a estabilidade do medicamento, este deve ser feito de acordo as BPD, garantindo assim que as condições de luminosidade, humidade e temperatura estão conforme as normas, minimizando a degradação e/ou alterações das propriedades físico-químicas do medicamento. Alterações da estabilidade de um medicamento resultam na diminuição do teor de substância ativa presente com eventual perda da sua eficácia e qualidade, razão pela qual a OMS recomenda a realização de testes de estabilidade sob condições tropicais. (Caudron, et al., 2008), (Kelesidis, Kelesidis, Rafailidis, & Falagas, 2007), (Silveira, 2012).

Com vista a evitar a formação de produtos de degradação durante o armazenamento prolongado dos medicamentos, estes devem ser submetidos a estudos de estabilidade acelerados (por exemplo a 40° C/ 75% de humidade relativa durante 6 meses) e a estudos de foto estabilidade confirmatórios do medicamento na embalagem primária. (European Medicines Agency, 2013). Estes testes são de particular importância para medicamentos a serem administrados em doenças típicas de climas tropicais, o que se verifica em

Angola. Alguns dos medicamentos analisados apresentaram alterações que poderão resultar de más condições de fabrico, de armazenamento ou do material de acondicionamento não apropriado. Este ponto é importante, pois a maioria dos medicamentos são termolábeis e aquando da importação para Angola, são transportados por via marítima em contentores metálicos, estando expostos ao sol durante semanas, muitas vezes sem que sejam tomadas as devidas medidas de conservação (figura 25).



**Figura 25.** Condições do transporte marítimo de mercadorias.

Devido aos diversos intervenientes envolvidos no circuito de distribuição dos medicamentos, muitas vezes estes são reembalados, permitindo assim a entrada de medicamentos contrafeitos ou *substandard* no circuito legal. (Buckley, et al., 2013). O processo de reembalagem de medicamentos deve ser feito apenas por fabricantes autorizados. (Decreto - Presidencial nº 180/10, 2010).

É pertinente a reembalagem de medicamentos originais já expirados, pois os contrafeitos apenas os transferem para embalagens com novos prazos de validade, sendo de seguida reintroduzidos no circuito do medicamento e sem a



realização de testes que deverão confirmar a qualidade do produto e do novo prazo de validade proposto. (Nsimba, 2008).

O Arinate® analisado (figura 18) apresenta indícios da prática de reembalagem sem o cumprimento das BPF, pois o lote e o prazo de validade impressos na embalagem primária são diferentes dos dados impressos na embalagem secundária (figura 26). A suspeita de contrafação torna-se mais forte devido ao facto deste medicamento possuir também um folheto informativo de má qualidade, tratando-se de uma fotocópia rasgada à mão (ver figura 27).



**Figura 26.** Discrepância entre os dados impressos na embalagem primária e secundária do Arinate®.

### ARINATE® 100 mg

**Apresentação :**  
Comprimidos de Arinate contendo 100 mg de ARTESUNATO, seis comprimidos em "blister".  
**Excipientes:** Lactoso, celulose microcristalina, croscarmellose sódica, sílica coloidal anidra e estearato de magnésio.

**Indicações :**  
O ARINATE é recomendado no tratamento da malária causada por todas as formas de plasmódio, incluindo a causada pelas bases fármaco-resistentes de *P. falciparum*.

**Posologia e modo de emprego :**  
**Adultos:** 200 mg (2 comprimidos) como dose inicial, numa só toma, no primeiro dia, seguido de uma dose de 100 mg (1 comprimido) por dia nos quatro dias seguintes. Para os doentes com peso exagerado, recomenda-se o aumento da dose inicial, por exemplo 3 comprimidos no primeiro dia.  
**N.B.:** Para evitar recaídas, é necessário completar o tratamento total de cinco dias.  
**Crianças:** 4 mg/kg de peso corporal no primeiro dia, seguido de 2 mg/kg nos dias seguintes.

**Contra-indicações :**  
Gravidez, salvo se o médico o considerar necessário. Durante a gravidez, o uso dos medicamentos é desaconselhado, mas o risco para mãe e a criança durante a crise de malária é tal que se recomenda o uso do artesunato, sobretudo nos casos de malária complicada.

**Efeitos indesejáveis :**  
A dose terapêutica (600 mg), não é habitualmente observado qualquer efeito indesejável. Nalguns casos, podem surgir alterações biológicas: descida do número de reticulócitos e ligeiro aumento de transaminases. Em geral, estas perturbações não dão lugar a manifestações clínicas perceptíveis. Por vezes, nota-se uma ligeira diminuição da frequência cardíaca. Não têm sido relatadas anomalias a nível do ECG. A doses elevadas foram detectadas câibras abdominais e diarreias ligeiras.

**Precauções :**  
Não ultrapassar a dose recomendada. Em caso de sobredosagem accidental e grave, aconselha-se um tratamento sintomático num centro especializado. A administração repetida da dose terapêutica não causa, em geral, efeitos indesejáveis.

**Interações medicamentosas:** Não têm sido observadas interações específicas. Em contrapartida, é frequente a potencialização de outros anti-palúdicos. Uma dose inicial de Arinate seguida de outros anti-palúdicos revela potencialização nítida e provoca cura rápida.

**Alerta:** Não é conhecida a passagem do artesunato para o leite materno.

**Propriedades farmacológicas :**  
O artesunato e seus derivados semi-sintéticos, como o artesunato, são esquizotônicos típicos para todas as formas de plasmódio. A inibição de síntese proteínica foi sugerida como mecanismo de ação dos estudos reveladores das anomalias morfológicas a nível dos ribossomas e do retículo endoplasmático. A observação de dilatação de estruturas membranosas era interpretada como se houvesse um mecanismo de ação a nível membranoso. Estudos recentes demonstram que a abertura da parte peroxigenada gera oxigénio em estado de nascente e de radicais livres, tendo ambos propriedades citotóxicas claras. Este seria o mecanismo responsável pela ação rápida do artesunato.

**Farmacocinética :**  
O artesunato administrado por via oral é absorvido rapidamente e faz efeito após 45 a 90 minutos. O produto é metabolizado no fígado e por hidrólise, formando a dihidroartemisinina, que também atua como anti-palúdica. O tempo de meia vida de eliminação é de cerca de 1 a 3 horas. A ligação proteínica varia entre as espécies estudadas e é da ordem de 50% no homem.

**Precauções farmacológicas :**  
Os comprimidos de Arinate conservam-se melhor à temperatura ambiente, mas de preferência em lugar seco e sempre na embalagem de origem ("blister"). Conservam-se facilmente durante 3 anos.

**Unidade de embalagem :**  
Cada caixa contém 6 comprimidos em "blister".

**Estabilidade :** 3 anos

**Titular do registo :**  
Dafra Pharma n.v. / s.a.  
Slachthuisstraat 30/7,  
2300 Turnhout (Belgium)  
e-mail : info@dafra.be

**Fabricante :**  
ERFA n.v. / s.a.  
Rue des Cultivateurs 25  
B-1040 Bruxelles

Abril 2005

### ARINATE® 100 mg

**Presentación :**  
Envase tipo blister CON seis comprimidos biconvexos conteniendo cada comprimido 100 mg de ARTESUNATO. Excipientes: lactosa, celulosa microcristalina, croscarmelosa, sílice coloidal anhidra, estearato de magnesio.

**Indicaciones :**  
ARINATE está recomendado para el tratamiento del paludismo causado por todas las formas de malaria incluidas las cepas multirresistentes a fármacos.

**Posología y modo de empleo :**  
**Adultos:** dos comprimidos (200 mg) como dosis inicial seguida de una tableta (100 mg) como dosis única durante los cuatro días siguientes.  
**Niños:** 4 mg por kg de peso el primer día seguidos de 2 mg por kg de peso los cuatro días siguientes. Los comprimidos pueden masticarse.

**N. B.** Con el fin de evitar recaídas, es necesario no interrumpir el tratamiento recomendado.

**Embarazo :**  
El uso de medicamentos durante el periodo del embarazo está aconsejado, excepto si el médico estima que las ventajas priman sobre los riesgos como, por ejemplo, en los casos de paludismo cerebral. No se ha informado de ninguna prueba de embriotoxicidad o teratogenicidad en la especie humana.

**Lactancia :** el paso del artesunato a la leche materna no es conocido. Dosis: no sobrepasar la dosis prescrita sin consejo del médico. En caso de sobredosis, es necesario un tratamiento sintomático urgente en un centro especializado.

**Interacciones con otros medicamentos:** no se han descrito interacciones específicas.

**Efectos secundarios :**  
A la dosis terapéutica (600 mg) no se han observado efectos secundarios. Sin embargo, en algunos raros casos se pueden producir algunas modificaciones biológicas: disminución de la cantidad de reticulocitos así como un ligero aumento de las transaminasas. Estas perturbaciones, en general, no dan lugar a manifestaciones clínicas perceptibles.

Se advierte una ligera disminución de la frecuencia cardíaca con una anomalía transitoria.

A dosis elevadas, se ha informado de contracciones abdominales, diarreas ligeras.

**Propiedades farmacológicas :**  
Las artemisinina y sus derivados semisintéticos, como el artesunato, son esquizotónicos típicos para todas las formas de plasmodio. El artesunato está dotado de un puente peróxido que se abre en el interior del parásito generando oxígeno libre así como radicales libres. Ambos tienen un efecto citotóxico directo sobre las células que constituye la esencia del mecanismo de acción del artesunato que explicaría su rapidez de acción y su eficacia.

**Farmacocinética :**  
Administrado por vía oral, el artesunato se absorbe rápidamente y llega a la C<sub>max</sub> después de 45 a 90 minutos. El producto es metabolizado en el hígado por hidrólisis formando la dihidroartemisinina, la cual es asimismo activa como antipalúdico.

La vida media del tiempo de eliminación del fármaco es de aproximadamente 1 a 3 horas.

El enlace proteico varía entre las especies estudiadas y en el hombre es del orden del 50%.

**Conservación :**  
Los comprimidos se conservan bien a temperatura ambiente pero; preferible que se mantengan en un ambiente seco y siempre en el envase original.

**Estabilidad :** 3 años

**Titular de registro :**  
Dafra Pharma n.v. / s.a.  
Slachthuisstraat 30/7,  
2300 Turnhout (Belgium)  
e-mail : info@dafra.be

**Fabricante :**  
ERFA n.v. / s.a.  
Rue des Cultivateurs 25  
B-1040 Bruxelles

Abril 2005

Figura 27. Folheto informativo do Arinate®.

Das não conformidades presentes nas amostras analisadas, a mais frequente com 45,3% foi associada ao não cumprimento das normas relativas a rotulagem e ao folheto informativo. Estes componentes do medicamento são importantes pois fornecem a informação necessária para o manuseio correto e para a administração adequada dos medicamentos.

Todos os medicamentos comercializados em Angola devem possuir os rótulos e folhetos informativos em português. (Decreto - Presidencial nº 180/10, 2010). Este requisito faz com que seja frequente encontrar nos folhetos informativos e rótulos dos medicamentos contrafeitos, irregularidades que consistem na tradução incorreta, erros de impressão e ortográficos, falta de alinhamento das letras e das palavras, bem como letras com tamanhos de fonte diferentes. Estas não conformidades são frequentemente encontradas nos medicamentos contrafeitos. (Newton, et al., 2008), (Silveira, 2012).

Das amostras analisadas, 12 continham folhetos informativos com a tradução para o português feita incorretamente, com inúmeros erros ortográficos e o uso intercalado de palavras em português e em inglês. Como exemplos, uma amostra de quinino (um antimalárico) continha nas indicações o seu uso como tónico geral (ver figura 28) e uma amostra de artemeter em suspensão oral (outro antimalárico) continha erros ortográficos, terminologia clínica incorreta e foi descrito como sendo isento de efeitos “laterais” nas doses prescritas (ver figura 29). Seguem-se exemplos de folhetos informativos com diversas não conformidades:



# QUINIZEN<sup>TM</sup>

( Quinino )

## PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS:

Quinino é um alcalóide principal natural da cinchona . É um remédio específico para malária devido à sua ação esquizotônico de diferente formas de plasmódio. Também possui ação antipirética. Quinino é rapidamente reabsorvido no trato gástro intestinal . Por si próprio liga para proteínas plasmáticas. E é metabolizado pelo fígado antes de ser eliminado via trato urinário. Quinino é extraordinariamente com efeitos tóxicos graves e grande cuidado deve ser tomado no emprego do medicamento. Por causa da aparência inesperada de numerosas ações resistentes e outros síndeses antimalarials, Quinino é um medicamento de escolha para a cura da malária.

## INDICAÇÕES :

- .. Tratamento e profilaxia da malária.
- .. Malária cerebral.
- .. Tônico geral.

## CONTRA-INDICAÇÕES :

- ..No caso de sensibilidade ou intolerância do quinino.
- ..No caso de malária com hemólise.
- ..No caso de insuficiência cardíaca.

## EFEITOS SECUNDÁRIOS :

Vertigem, complicações digestivas, vibração nos ouvidos, distúrbios visuais, hipotensão às vezes tem sido observados nas doses terapêuticas, estes efeitos são desagradáveis mas reversíveis e desaparecem totalmente depois da terminação do tratamento não interromper sem conselho do médico.

## PRECAUÇÕES :

- . Reduzir a dose para 30-40% no caso de falha hepática ou renal.
- . Para Injeções intravenosas, é necessário diluir quinino em solução do cloreto de sódio ou preferivelmente em glucose IV.
- . Para Injeções intra-musculares, é essencial seguir condições assépticas rigorosas e para injeções profundas i.m, precauções têm que ser tomadas por causa da ação necrosante da solução concentrada do quinino.
- . Quinino pode possivelmente aumentar contração uterina no caso do parto mas isto não é contra-indicado no caso da gravidez.
- . Quinino não é abortivo e não tem provado efeito teratogénico.

## TRATAMENTO PREVENTIVO DA MALÁRIA :

No caso de apolar imunização natural prevenção não é recomendada por autoridades medicals internacionais, exceto nos casos de certas categorias de riscos da mulher grávida crianças e turistas viajando na zona epidémica. Nestes casos quinino pode ser usado em aprox. 10 mg por kg. peso físico por dia.

## A DOSE USUAL É SEGUINTE :

- Adultos : 1 compr. de 500 mg por dia.
- Crianças : 1 compr. de 250 mg por dia.
- Infantes : 1 gota da solução por dia.

Figura 28. Folheto informativo do Quinizen (antimalárico).

# MILTHER

## Susoensão Oral de beta - Artemether

**ACTIVE INGREDIENT : ARTEMETHER**

**PRESENTATION :**

Milther Susoensão oral  
(Artemether 180 mg de 60 ml frasco)

**INDICAÇÕES:**

Para o tratamento da malária causado por todos os tipos de plasmodium including tensões resistentes da droga múltipla, para o tratamento da malária severa do *P. falciparum*.

**EFEITOS LATERAIS :**

Não há virtualmente nenhum efeito lateral. Em doses elevadas, a dor, o diarreia e o tinnitus abdominal transientes podem ocorrer.

**PRECAUÇÕES PHARMACEUTICAL :**

A suspensão deve ser armazenada em uma temperatura de quarto em seus recipientes originais e protegido da luz. Sob esta condição a suspensão oral tem uma vida de shelf de 2 anos.

**PHARMACODYNAMICS :**

Artemether e seus derivatives agem essencialmente como schizontocides do sangue. A presença da ponte do endoperoxide parece para ser essencial para a atividade antimalarial, geração do oxigênio do singlet e formação de radicais livres. A inibição da síntese da proteína como mecanismo básico da ação é sugerida nos estudos que mostraram mudanças morphological nos ribosomes as well as no reticulum endoplasmic.

**PHARMACOKINETICS :**

Oral Artemether é alcançado rapidamente absorvido  $C_{max}$  dentro de 2-3 horas. Metabolized no fígado ao demethylated Dihydroartemisinin derivative. O elimination é rápido, com um  $\frac{1}{2}$  de T de 4 horas. Dihydroartemisinin tem o  $\frac{1}{2}$  de T de mais de 10 horas.

**CONSIDERAÇÕES IMPORTANTES :**

- É essencial para o paciente terminar o curso de tratamento para evitar o recrudescence.
- Na malária severa pode ser necessário prolongar o tratamento por 7 dias.
- Grupo de idade específico das crianças - nenhum.

**DOSAGE E ADMINISTRAÇÃO :**

Para CRIANÇAS

Peso das crianças (Idade)	Dia (ML)				
	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4	Dia 5
5 kg - 7.5 kg (1 Mês - 6 Mês)	10 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml
8 kg - 15 kg (7 Mês - 3 anos)	20 ml	10 ml	10 ml	10 ml	10 ml
15.5 kg - 22.5 kg (4 anos - 8 anos)	30 ml	15 ml	15 ml	15 ml	15 ml
23 kg - 30 kg (9 anos - 12 anos)	40 ml	20 ml	20 ml	20 ml	20 ml

Nota : O frasco do recipiente é fornecido com um tampão de medição qual é calibrado em uma divisão de 5 ml.  
Cada 5 ml da suspensão contém magnésio 15 de Artemether.

**SENTIDOS PARA O RECONSTITUTION :**

Para fazer a suspensão de 60 ml adicionar pouca água, inverta o frasco e agite-o até que todo o pó esteja dispersado, então adicione lentamente mais água upto a marca nivelada (→) no frasco. Use água somente fervida e de refrigeração. Uma vez que re-constituted, a suspensão deve ser usada dentro de 4 dias. A mistura re-constituted deve ser armazenada em uma temperatura que não excede 25°C. Agitação bem antes de cada uso.



Mfd. in India by :-


**MILÂN LABORATORIES (INDIA) P. LTD.**

63/67/87, J. C. I. E. Ltd., Kamothe, Panvel,

Navi Mumbai. Fax No. : 91-22-2540 1744

1166001

Figura 29. Folheto informativo do Milther (antimalárico).



# VITACEE<sup>TM</sup>

**Nome genérico:** Ascórbico ácido Xarope / Comprimido

**A forma de dosagem:** As comprimido & Xarope

**A rota de Administração:** Oral

**A descrição:** A laranja tingiu comprimido redondas planas & cor alaranjada temperou xarope

**O conteúdo de Ingredientes Ativos:**

Vitacee<sup>TM</sup> 500 comprimido  
 Ácido Ascórbico de comprimido B.P. 500 mg  
 Cada comprimido de chewable contém: Ascórbico ácido B.P. 200 mg  
 O sódio Ascorbate B.P. 338 equivalente de mg a ácido Ascórbico 300 mg

Vitacee<sup>TM</sup> 100 comprimido  
 Ácido Ascórbico de comprimido B.P. 100 mg  
 Each tablet contains: Ascorbic Acid B.P. 100 mg

Vitacee<sup>TM</sup> Xarope  
 Xarope de Córbito ácido. B.P.  
 Cada 5 ml contém: Ascórbico ácido B.P. 250 mg  
 Base temperada de Xarope q.s.

**Categoria terapêutica:** Em tratamento de escorbuto

**O mecanismo de Ação:** Ácido ascórbico (Vitamina C) é uma água vitamina solúvel essencial para a síntese de colágeno e material de intercelular. Funciona como um cia-fator num número de hydroxylation e rcações de amidation por transferir elétrons a enzimas que fornecem equivalentes que reduzem. Ácido ascórbico também promove absorção intestinal de ferro, metabolismo de droga de microsomal e síntese de norepinephrine, carnitine etc. A deficiência de Vitamina C pode desenvolver quando a entrada dietética é inadequada. É raro em adultos mas pode ocorrer em crianças, alcoólatras ou o idoso.

A deficiência de Vitamina C resulta num poço síndrome definida chamou Escorbuto. Isto é associado com um defeito em síntese de colágeno que resulta em fracasso de ferida curar, defeitos em formação de dente, romper de tubos capilares que leva a hemorragia (especialmente de vasos sanguíneos pequenos e as gomas), numeroso petechiae e seu coalescence formar ecchymoses. Vitamina C assim é usado no tratamento e prevenção de escorbuto.

**Indications:** As indicações: O Vitacee é indicado no tratamento de deficiência de C de Vitamina. O Vitacee também é indicado para a prevenção de tratamento de escorbuto uma desordem de hemorragia que ocorre antes raramente em crianças e adultos. Dado antes de e depois de cirurgia, Vitacee ajuda na cura de ferida em pacientes com clínico ou subclínica deficiência de C de Vitamina.

**O ser humano Requirements:** Uma entrada dietética diária de aproximadamente 30 a 60 mg é recomendada para adultos. Há variação no entanto, largo em requisitos individuais. Ácido ascórbico dietético é obtido de fruta e fontes vegetativas como groselha preta, citrinos, verduras frondosas, tomates, batatas, verde e pimentos vermelhos. Ácido ascórbico prontamente é destruído durante cozinhar processos.

**Pharmacokinetics:** Vitamina C prontamente é absorvido da área gastrointestinal e largamente é distribuído nos tecidos de corpo. A concentração é mais alta em leucócitos e plaquetas que em erythrocytes e plasma. Em deficiência declara a concentração em declínios de leucócitos mais tarde e a uma velocidade mais lenta. Ácido ascórbico revogavelmente é oxidado a ácido de dehydroascorbic, algum é metabolised a ascorbate-2-sulphate que está inativo, e ácido de oxalic que é excretado na urina. Ácido ascórbico superiores a necessidades de corpo rapidamente é excretado inalterado na urina. Ácido ascórbico cruza a placenta e também é distribuído em leite de peito.

**Os efeitos colaterais:** Ácido ascórbico normalmente bem é tolerado. Doses grandes podem causar diarréia e outras perturbações gastrointestinais. Doses grandes podem resultar em hyperoxaluria e a formação de cálculos renais de oxalate de cálcio.

**A precaução e Advertindo:** O cuidado é exigido em pacientes com hyperoxaluria. A cautela é exigida se cia-administração com desferrioxamine é indicada. A tolerância pode ser induzida com uso prolongado de doses grandes.

**Dosagem recomendada e dosagem programam:**


O Vitacee<sup>TM</sup> 500 - até 1g diariamente em dividido dosa

O Vitacee<sup>TM</sup> 100 - 1-3 comprimido ser tomadas diariamente

O Vitacee<sup>TM</sup> Xarope - Como dirigido por Médico

**A apresentação:** Vitacee<sup>TM</sup> 500 : O pacote de 10 faixas cada uma de 10 comprimido  
 Vitacee<sup>TM</sup> 100 : O jarro de 1000 comprimido  
 Vitacee<sup>TM</sup> Xarope : Empacote tamanho de 100 ml em garrafas ambaras de vidro seladas por boné de ROPPO

**Armazenamento:** A loja em um lugar seco fresco protege da luz.  
 Sustento fora do alcance das crianças.  
 Sacuda bem antes de uso.



**ZEROPA**  
 LABORATORIES GROUP SA  
 11 New Street, London, EC2M 4TR, U.K.

Figura 30. Folheto informativo do Vitacee (vitamina).



Como nota final, importa notar que paralelamente à união de esforços a nível mundial no combate à produção e comercialização de medicamentos contrafeitos ou falsificados, a contrafação de dispositivos médicos tem vindo a aumentar. Segundo a OMS, já foi identificada a contrafação de fitas para medidores de glicémia falsificadas, bem como de preservativos, válvulas cardíacas, luvas e instrumentos cirúrgicos, seringas, lentes de contacto e agulhas para insulina (SANOFI, 2013), (World Health Organization, 2008).

*“É imperativo o fortalecimento da capacidade regulatória, controlo da qualidade, controlo do circuito de distribuição, bem como a cooperação e colaboração na monitorização dos medicamentos contrafeitos, tendo como principais preocupações, a defesa da saúde pública e a garantia do fornecimento ininterrupto de medicamentos legítimos”* - Dra. Margaret Chan (Diretora – Geral da OMS). (World Health Organization, 2012).

# Conclusões

Foram analisadas pelo INFARMED I.P., 75 amostras de medicamentos suspeitos de contrafação apreendidos em Angola, das quais 53, 3% foram consideradas como contrafeitas.

Para a identificação do tipo de contrafação e a avaliação do risco dos medicamentos contrafeitos para a saúde pública, foram utilizados os critérios descritos na diretiva 2011/62/EU de 8 de junho nomeadamente, a identificação do tipo de contrafação segundo a comprovação da qualidade e a inspeção visual das embalagens, rotulagem, nome ou composição dos componentes das amostras, a identificação da sua origem e história, enquanto a avaliação do risco dos contrafeitos na saúde pública, teve em consideração o quadro epidemiológico em Angola.

Segundo os dados desta pesquisa, o mercado de medicamentos contrafeitos em Angola é caracterizado por contrafações associadas a rotulagem e ao folheto informativo (45,3%), as embalagens ou acondicionamento (16%), a composição (13%) e a dosagem (10,7%). De acordo com a sua origem, os medicamentos contrafeitos analisados foram fabricados na Índia (30,7%), na República Popular da China (16%), na República Democrática do Congo (12%) e no espaço europeu (14,6%).

Os grupos terapêuticos com maior risco de contrafação foram identificados como sendo os antimaláricos (10,7%), seguidos pelos antibacterianos e pelos analgésicos - antipiréticos (6,7% cada) e as vitaminas e anti-histamínicos (5,3% cada). Sendo Angola um país endémico situado em zona tropical, a contrafação dos antimaláricos e de antibacterianos representam riscos elevados para a saúde pública, pois este facto pode reverter a eficácia destes medicamentos.

A pesquisa dos preços dos medicamentos vendidos em farmácias e no mercado informal, demonstrou que os preços praticados nas farmácias de 1ª e de 2ª são na sua maioria, superiores aos preços praticados pelas farmácias de

3ª e estes por sua vez, superiores aos praticados no mercado informal. A origem do medicamento também influencia o preço, sendo que os medicamentos de fabrico europeu chegam a custar o dobro (ou mais) do preço do medicamento de fabrico asiático.

Como em toda a investigação científica, surgiram algumas dificuldades que após eventual superação, permitirão que estudos futuros forneçam informação mais detalhada sobre os medicamentos contrafeitos presentes no mercado farmacêutico angolano, nomeadamente:

- Uma maior amostragem de medicamentos a analisar, incluindo medicamentos antirretrovirais, antituberculosos e vacinas;
- A inclusão da história de cada amostra, com a descrição da proveniência de cada amostra (mercado formal ou informal);
- Sempre que possível, a realização de inspeção visual comparativa entre amostras dos produtos genuínos e produtos suspeitos.

Uma vez que já foram notificados em vários países casos envolvendo a contrafação de dispositivos médicos, permanece também a necessidade da identificação do tipo de contrafação e do risco para a saúde pública representado por eventuais dispositivos médicos contrafeitos presentes no mercado farmacêutico angolano.

A contrafação de medicamentos é um problema à escala mundial, com graves consequências na saúde pública. Para permitir o combate à contrafação em Angola, devem ser revistas a legislação e a regulamentação farmacêutica em vigor, com a criação de legislação específica contra a contrafação de medicamentos e dispositivos médicos. A implementação do sistema de homologação com a pré-qualificação dos fornecedores e o registo dos medicamentos para comercialização em Angola, a criação de laboratórios nacionais de controlo de qualidade segundo os critérios internacionalmente estabelecidos, são de vital importância. É também imperativa a criminalização da contrafação e a implementação de sanções severas, sem esquecer a sensibilização da população com relação ao consumo de medicamentos, sua aquisição e os riscos que os medicamentos contrafeitos acarretam.

As conclusões supracitadas realçam a necessidade urgente da revisão legislativa farmacêutica na qual seja definida e proibida a contrafação do medicamento e dispositivos médicos, com sanções administrativas mais rigorosas e multas mais pesadas, bem como a criminalização desta prática. Uma vez que não existem registos de fábricas clandestinas em Angola, é imperativo o reforço do controlo alfandegário e fronteiriço com vista a dificultar a entrada de medicamentos contrafeitos no país especialmente os antimaláricos, os antibióticos e os analgésicos- antipiréticos, sendo de vital importância a formação de pessoal especializado em todos os setores envolvidos no controlo e fiscalização do mercado, uma maior divulgação junto da população dos riscos de saúde que estes medicamentos representam, um maior controlo dos intervenientes no circuito do medicamento por parte das entidades de direito e a implementação de laboratórios de controlo de qualidade a nível nacional. Conforme demonstrado, a dispensa ininterrupta de medicamentos nas instituições do sistema nacional de saúde, diminuiria a procura de medicamentos no mercado informal.

# Bibliografia

1. Attaran, A., Barry, D., Basheer, S., Bate, R., Benton, D., Chauvin, J., . . . McKee, M. (13 de novembro de 2012). Analysis: How to achieve international action on falsified and substandard medicines. *British Medical Journal*, 345.
2. Buckley, G., Peters, K., Ginivan, M., Burns, K., Wiltshire, J., & Kelley, P. (2013). *Countering the problem of falsified and substandard drugs*. Brief, Institute of Medicine of the National Academies.
3. Caudron, J. M., Ford, N., Henkens, M., Macé, C., Kiddle-Monroe, R., & Pinel, J. (agosto de 2008). Substandard medicines in resource-poor settings: a problem that can no longer be ignored. *Tropical Medicine and International Health*, 13, pp. 1062 - 1072.
4. Council of Europe. (7 de maio de 2012). *Fact sheet on counterfeit medicines and similar crimes*. Obtido em maio de 2013, de [http://www.coe.int/t/dghl/standardsetting/medicrime/Fact%20sheet\\_ENG.pdf](http://www.coe.int/t/dghl/standardsetting/medicrime/Fact%20sheet_ENG.pdf)
5. Decreto - Presidencial nº 191/10. (1 de setembro de 2010). *Diário da República nº 166 - Iª série*. Presidência da República de Angola, Luanda.
6. Decreto - Lei nº 36/92. (7 de agosto de 1992). *Diário da República nº 31- Iª série*. Conselho de Ministros da República Popular de Angola, Luanda.
7. Decreto - Presidencial nº 180/10. (18 de agosto de 2010). *Diário da República nº 156- Iª série*. Presidência da República de Angola, Luanda.
8. Diretiva 2011/62/UE . (8 de junho de 2011). *Jornal Oficial da União Europeia. Parlamento Europeu e do Conselho da União Europeia*. Estrasburgo.
9. Dorlo, T., Ravinetto, R., Beijinen, J., & Boelaert, M. (14 de novembro de 2012). Commentary: Substandard medicines are the priority for neglected tropical diseases. *British Medical Journal*, 345.
10. European Medicines Agency. (fevereiro de 2011). *ICH Topic Q3C (R4) Impurities: Guideline for Residual Solvents*.
11. European Medicines Agency. (maio de 2013). ICH guideline M7 on assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk.
12. Global Pharma Health Fund. (s.d.). *The GPHF-Minilab™ - Protection Against Counterfeit Medicines*. Obtido em fevereiro de 2014, de <http://www.gphf.org/web/en/minilab/index.htm>
13. INFARMED I.P. (2009a). INFARMED reforça cooperação com Angola. *Boletim INFARMED Notícias*, 31, pp. 2- 4.
14. INFARMED I.P. (6 de março de 2009b). *Nota de imprensa: Compra de medicamentos no circuito ilegal representa risco elevado*. Obtido em outubro de 2013, de [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/IMPrensa/DOSSIER\\_IMPrensa/DOSSIERS\\_TEMATICOS](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/IMPrensa/DOSSIER_IMPrensa/DOSSIERS_TEMATICOS)
15. INFARMED I.P. (dezembro de 2012b). INFARMED acolhe congénere angolana. *Boletim INFARMED Notícias*, 45, 6.
16. INFARMED I.P. (2013b). *Plano de Atividades 2013*. Obtido em 29 de maio de 2013, de [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/SOBRE\\_O\\_INFARMED/DOCUMENTOS\\_INSTITUCIONAIS](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/SOBRE_O_INFARMED/DOCUMENTOS_INSTITUCIONAIS)
17. INFARMED I.P. (2013c). *Alertas de qualidade*. Obtido em 29 de outubro de 2013, de



- [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MAIS\\_ALERTAS/ALE  
RTAS\\_DE\\_QUALIDADE/2013](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MAIS_ALERTAS/ALE<br/>RTAS_DE_QUALIDADE/2013)
18. INFARMED, I.P. (novembro de 2012a). Com a colaboração do INFARMED, TOPRA reúne simpósio em Lisboa. *Boletim INFARMED Notícias*, 44, 12.
  19. INFARMED, I.P. (2013a). *Comprovação da Qualidade*. Obtido em 29 de outubro de 2013, de [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZACAO\\_D  
O\\_MERCADO/COMPROVACAO\\_DA\\_QUALIDADE](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZACAO_D<br/>O_MERCADO/COMPROVACAO_DA_QUALIDADE)
  20. Inspeção Geral da Saúde. (11 de março de 2013). Circular nº 005/IGS/GIC/2013. *Ministério da Saúde. República de Angola. Luanda*.
  21. Institute of Research Against Counterfeit Medicines. (outubro de 2012). *[Angola] Health Minister Recommends Greater Control of Medicines*. Obtido em 3 de março, de <http://www.iracm.com/en/2013/02/angola-health-minister-recommends-greater-control-of-medicines/>
  22. Institute of Research Against Counterfeit Medicines. (25 de julho de 2013). *Africa: Fake Drugs undermine years of tackling malaria*. Obtido de <http://www.iracm.com/en/2013/07/africa-fake-drugs-undermine-years-of-tackling-malaria/>
  23. Interpol. (10 de outubro de 2013). *INTERPOL operation against pharmaceutical crime nets almost 100 tonnes of illicit medicines*. Obtido em 24 de outubro de 2013, de <http://www.interpol.int/News-and-media/News-media-releases/2013/PR125>
  24. Jack, A. (20 de november de 2012). Faking it. *British Medical Journal*, 345, p. 7836.
  25. Kelesidis, T., Kelesidis, I., Rafailidis, P., & Falagas, M. (5 de junho de 2007). Counterfeit or substandard antimicrobial drugs: a review of the scientific evidence. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 60, pp. 214 - 236.
  26. Lei nº 15/03. (22 de julho de 2003). *Diário da República nº 57- Iª série*. Assembleia Nacional da República Popular de Angola, Luanda.
  27. Lei nº 5/87. (23 de fevereiro de 1987). *Diário da República nº 16 - Iª série*. Assembleia do povo da República Popular de Angola, Luanda.
  28. Marques, A. V. (2005). *Código penal angolano* (Texto Editores ed.). Luanda.
  29. Medicrime Convention. (28 de outubro de 2011a). Council of Europe Convention on the counterfeiting of medical products and similar crimes involving threats to public health. *Conselho da Europa*. Moscovo.
  30. Medicrime Convention. (outubro de 2011b). The Medicrime Convention Combating of medical products and similar crimes.
  31. Merck Group. (2012). *A suitcase that saves lives*. Obtido em 20 de maio de 2013, de [http://magazine.merckgroup.com/en/Life\\_and\\_Responsibility/Minilabs/GPHF1.html](http://magazine.merckgroup.com/en/Life_and_Responsibility/Minilabs/GPHF1.html).
  32. Ministério da Saúde. (2008). Plano Estratégico para o Reforço do Sector Farmacêutico em Angola. *MINSa*. Luanda.
  33. Ministério da Saúde. (2011). Projecto de regulamento interno da Direcção Nacional de Medicamentos e Equipamentos. *MINSa*. Luanda.
  34. Ministério da Saúde. (2012). Plano Nacional de Desenvolvimento Sanitário 2012- 2025. 2. Luanda.
  35. Ministério da Saúde. (2012). Plano Nacional de Desenvolvimento Sanitário 2012- 2025. Volume 2. *MINSa*. Luanda.

36. Newton, P., Fernandez, F., Plançon, A., Mildenhall, D., Green, M., Ziyong, L., . . . Palmer, K. (fevereiro de 2008). A Collaborative Epidemiological Investigation into the Criminal Fake Artesunate Trade in South East Asia. *Plos Medicine*, 5, pp. 209-219.
37. Newton, P., Mc Gready, R., Fernandez, F., D Green, M., Sunjio, M., Bruneton, C., . . . White, N. (13 de junho de 2006). Manslaughter by Fake Artesunate in Asia— Will Africa Be Next? *PLOS Medicine*, 3, pp. 752 - 755.
38. Newton, P., Nicholas, J., Rozendaal, J. A., & Green, M. D. (6 de abril de 2002). Editorials: Murder by fake drugs: Time for international action. *PLOS Medicine*, 324, pp. 800- 801.
39. Nsimba, S. (3 de december de 2008). Problems associated with substandard and counterfeit drugs in developing countries: a review article on global implications of counterfeit drugs in the era of anti-retroviral (ARVS) drugs in a free market economy. *East African Journal of Public Health*, 5, pp. 205-210.
40. Oy, B. (Dezembro de 2012). Fake and counterfeit drug: a review. *Afrimedic Journal*, 3, pp. 2- 4.
41. Postura nº 01/2009. (14 de maio de 2009). *Governo Provincial de Luanda*. Luanda. República de Angola.
42. Programa Nacional de Controlo da Malária. (28 de março de 2012). Circular nº 1/2012. Ministério da Saúde. Luanda. República de Angola.
43. SANOFI. (21 de maio de 2013). *The fight against medicines: Five years on the front line*. Obtido em 23 de fevereiro de 2014, de [http://en.sanofi.com/our\\_company/news/2013-05-21\\_fight\\_against\\_counterfeit\\_five\\_years.aspx](http://en.sanofi.com/our_company/news/2013-05-21_fight_against_counterfeit_five_years.aspx)
44. Silveira, S. N. (2012). Contrafação/ falsificação de medicamentos. *Dissertação em Ciências Farmacêuticas. Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias*. Lisboa.
45. Virella, D. (fevereiro de 2008). Falsificação de medicamentos: Uma realidade à qual é preciso dar atenção. *Ata Pediátrica Portuguesa*, 39, pp. 46-50.
46. World Customs Organization. (junho de 2013). *Record seizure of illicit medicines in Africa*. Obtido em fevereiro de 2014, de <http://www.wcoomd.org/en/media/newsroom/2013/june/wco-and-iracm.aspx>
47. World Health Organization. (14 de november de 2006). Obtido em 23 de fevereiro de 2014, de [http://www.who.int/medicines/services/counterfeit/impact/ImpactF\\_S/en/](http://www.who.int/medicines/services/counterfeit/impact/ImpactF_S/en/)
48. World Health Organization. (14 de november de 2006). *Counterfeit medicines. Factsheets revised*. Obtido em 23 de fevereiro de 2014, de [http://www.who.int/medicines/services/counterfeit/impact/ImpactF\\_S/en/](http://www.who.int/medicines/services/counterfeit/impact/ImpactF_S/en/)
49. World Health Organization. (2008). Counterfeit Drugs Kill!! *International Medical Products Anti-counterfeiting Taskforce*. Obtido em 1 de fevereiro de 2013, de <http://www.who.int/impact/FinalBrochureWHA2008a.pdf>
50. World Health Organization. (abril de 2010). Growing threat from counterfeit medicines. *Bulletin of the World Health Organization*, 88, pp. 241- 320.
51. World Health Organization. (2011). *Health Situation Analysis in the African Region Atlas of Health Statistics*. Replika Press Pvt, Ltd.
52. World Health Organization. (19 de novembro de 2012). *Meeting on substandard/spurious/falsely-labelled/falsified/counterfeit medical products*. Obtido em 25 de outubro de 2013, de [http://www.who.int/dg/speeches/2012/medical\\_products\\_20121119/en/](http://www.who.int/dg/speeches/2012/medical_products_20121119/en/)

53. World Health Organization. (maio de 2013a). *Angola: Health Profile*. Obtido em 14 de outubro de 2013, de <http://www.who.int/countries/ago/en/>
54. World Health Organization. (2013b). *Spurious/falsely-labelled/falsified/counterfeit medicines*. Obtido em 29 de outubro de 2013, de <http://www.who.int/medicines/services/counterfeit/en/>
55. World Health Organization. (2013c). *Drug Alerts*. Obtido em 15 de novembro de 2013, de <http://www.who.int/medicines/publications/drugalerts/drugalertindex/en/index.html>
56. World Health Organization. (2013d). *WHO Model List of Essential Medicines*, 18th list. Obtido em 25 de outubro de 2013, de <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/index.html>
57. World Health Organization. (2013e). *General information on counterfeit medicines*. Obtido em 18 de novembro de 2013, de <http://www.who.int/medicines/services/counterfeit/overview/en/index.html>
58. World Health Organization. (2013f). *Antimicrobial Resistance*. Obtido em dezembro de 2013, de <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/en/>

